8

NEUROPATII DE CAUZA GENETICĂ

Prof. Dr. I. Mărginean
Clinica neurologică, UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Neuropatiile periferice transmise genetic sunt cele mai frecvente boli monogenetice ereditare ale sistemului nervos, cu o prevalenţă între 1-4/10 000; ele reprezintă o problemă de fiecare zi în neurologia clinică.

În 1991 a fost identificată o duplicaţie pe cromozomul 17p11.2, defectul genetic cauzal al neuropatiei Charcot-Marie-Tooth1A (CMT1A). În ultimii 15 ani progresele din genetica moleculară, din biologia moleculară şi celulară, au revoluţionat înţelegerea noastră asupra neuropatiilor ereditare: sunt cunoscute actualmente defectele genetice cauzale din 17 gene diferite, cu mutaţiile lor.

Referatul descrie caracterele clinice şi de genetică moleculară ale neuropatiilor monogenetice primare, insistând pe aspectele clinice ale acestor pacienţi, analizând elementele care conduc la un diagnostic de neuropatie ereditară, variatele modalităţi de prezentare, testele diagnostice de laborator şi instrumentale specifice (inclusiv testele moleculare), simptomele şi semnele de implicare ale altor organe ce pot acompania unele neuropatii genetice.

Diagnosticul molecular bine definit va rezolva incertitudinile diagnostice şi prognostice care reprezintă o limită psihologică severă în neuropatiile genetice, iar modelele animale şi celulare recent dezvoltate, care au schimbat în mod fundamental accepţiunea noastră asupra patomecanismelor acestora, vor conduce cu certitudine la dezvoltarea unor noi mijloace terapeutice.

Cuvinte cheie: neuropatie ereditară, clasificare, genetică, mecanism patogenic.

Abstract

Hereditary peripheral neuropathies are the most common monogenetically inherited diseases of the nervous system. The prevalence of the Hereditary Motor and Sensory Neuropathy Type 1A (HMSN 1A or Charcot-Marie-Tooth Neuropathy 1A, CMT 1A) alone is estimated to be as high as 1/5000. Therefore hereditary neuropathies are an everyday problem in clinical neurology.

In 1991, a duplication on chromosome 17p11.2 was identified as the causative genetic defect of CMT 1A. In the last 15 years the advancements of molecular genetics, molecular biology and cell biology has revolutionised our understanding of hereditary neuropathies : till now, the causative mutations in 17 genes have been identified.

This review summarises the clinical and molecular genetic features of primary inherited neuropathies by analysing : elements that point to a diagnosis of a hereditary neuropathy, different modalities of presentation, laboratory and instrumental diagnostic tests (including molecular tests), symptoms and signs of involvement of other organs that may accompany some inherited neuropathies.

A definite molecular diagnosis terminates the uncertainty of the diagnosis and prognosis, which are a severe psychological burden in genetic neuropathies, and the animal and cellular models recently developed, who have fundamentaly changed our acception about their pathomechanisms, will certainly lead to the development of novel therapeutic tools.

Key words: hereditary neuropathy, clasification, genetics, pathogenic mechanism.

INTRODUCERE ŞI ISTORIC

Neuropatiile periferice de cauză genetică sunt cele mai frecvente boli monogenetice ereditare ale sistemului nervos, cu o prevalenţă între 1-4/10 000. Din această cauză, neuropatiile ereditare reprezintă o problemă de fiecare zi în neurologia clinică. Marea majoritate a acestor boli urmează o evoluţie benignă, fiind doar lent progresive. Aproape toţi pacienţii pot desfăşura o activitate aproape normală şi pot avea copii.

Neuropatiile periferice ereditare pot fi divizate în două grupuri majore**:**

A. neuropatiile primare, în care neuropatia periferică reprezintă caracteristica clinică principală;
B. neuropatiile periferice secundare, ca manifestare a uneia sau a mai multor sindroame neurologice ereditare mai complexe (ex. ataxiile ereditare spinocerebeloase). O mare parte din acestea sunt determinate de boli metabolice ereditare (ex. porfiriile, boala Refsum).

Pacienţi adulţi cu neuropatie periferică posibil ereditară sunt întâlniţi frecvent în practica clinică. Cu toate că există o întreagă galerie de semne care orientează spre o neuropatie ereditară, unii pacienţi nu sunt totuşi diagnosticaţi corect iar întregul potenţial al diagnosticului molecular nu este complet exploatat. Lucrarea noastră va sumariza caracterele clinice şi de genetică moleculară ale neuropatiilor monogenetice primare, insistând pe diagnosticul clinic şi analizând elementele care conduc la un diagnostic de neuropatie ereditară, diferitele ei modalităţi de prezentare, testele diagnostice de laborator şi instrumentale (inclusiv testele moleculare), ca şi simptomele şi semnele de implicare ale altor organe ce pot acompania unele neuropatii genetice.

În 1886, J.M. Charcot, P. Marie şi independent, H.H. Tooth au descris pentru prima oară o neuropatie periferică

ereditară. Principalele simptome au fost deficitul motor distal şi atrofia ce afectează în principal membrele inferioare şi în special muşchii mici ai piciorului şi muşchii peroneali. În plus, s-au constatat: pierderea sensibilităţii distale, lipsa reflexelor osteotendinoase şi deformări ale piciorului (pes cavus). Doar câţiva ani mai târziu, descrierea unor forme clinice distincte, cum este sindromul Dejerine-Sottas (DSS, numit şi HMSN III), a demonstrat că neuropatiile ereditare reprezintă un grup heterogen de boli. Progresele ştiinţifice semnificative ce au urmat sunt asociate de obicei cu introducerea unor noi metode de cercetare. În cazul HMSN (Hereditary Motor and Sensory Neuropathy – Neuropatia motorie şi senzitivă ereditară), măsurarea vitezei de conducere motorii nervoase (mNCV) a permis distincţia dintre pacienţii cu NCV sever redusă şi cei cu NCV aproape normală (forme de boală denumite mai târziu HMSN I şi HMSN II sau CMT 1 şi CMT 2). Metodele neuropatologice îmbunătăţite au arătat că mNCV sever redusă se corelează cu de- şi remielinizarea în biopsiile de nerv sural. Examinarea neurofiziologică şi microscopică detaliată a unor largi familii a permis subclasificări ulterioare.

În ultimii 15 ani progresele din genetica moleculară, din biologia moleculară şi biologia celulară au revoluţionat înţelegerea noastră în ceea ce priveşte problema neuropatiilor ereditare. Sunt cunoscute actualmente în mod curent defectele genetice cauzale din 17 gene diferite. Descrierea tuturor mutaţiilor din aceste gene, care depăşeste limitele actualei lucrări, se poate consulta în baza de date a mutaţiilor neuropatiilor periferice, elaborată de colectivul de specialişti ai Universităţii din Antwerpen (*„Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database" IPN-MDB; http://molgen-www.uia.ac.be/CMT mutations)*.

În prezent, modelele animale şi celulare au schimbat în mod fundamental accepţiunea noastră asupra patomecanismelor ce stau la baza neuropatiilor periferice ereditare. În viitor, aceste modele vor conduce la dezvoltarea unor noi mijloace terapeutice.

CLASIFICARE

În 1968 Dyck şi Lambert au subdivizat neuropatiile ereditare primare în: neuropatii ereditare motorii şi senzitive (HMSN), neuropatii ereditare senzitive şi autonomice (HSAN) şi neuropatii ereditare motorii (HMN). Un alt grup clinic distinct îl reprezintă neuropatiile ereditare recurente focale (HNPP – neuropatii ereditare cu predispoziţie la paralizii de presiune şi HNA – amiotrofia nevralgică ereditară).

Harding şi Thomas au subdivizat HMSN într-un grup cu viteză de conducere motorie nervoasă (mNCV) sub 38 m/s (denumit HMSN I sau CMT 1) şi un grup cu mNCV peste 38 m/s (denumit HMSN II sau CMT 2). Această clasificare bazată pe criterii electrofiziologice este în continuare validă. În literatură HMSN I şi HMSN II se referă în general la boala Charcot-Marie Tooth tip 1 şi 2 (CMT1 şi CMT2).

Clasificarea originală a lui Dyck şi Lambert a fost ulterior extinsă şi perfecţionată în funcţie de criteriile clinice, electrofiziologice, neuropatologice şi genetice. Această clasificare HMSN care cuprinde formele de la HMSN I la VII este o clasificare în principal clinică.

Pe scurt:

HMSN III este echivalentă cu DSS (Sindromul Dejerine-Sottas).

HMSN IV este echivalentă cu boala Refsum, o afecţiune neurologică complexă caracterizată prin: polineuropatie, ataxie cerebeloasă şi retinită pigmentară. Ea este o boală de stocare de acid fitanic.

Categoriile HMSN V, VI şi VII reprezintă polineuropatii cu simptome adiţionale care nu sunt entităţi genetice cunoscute:

HMSN V = HMSN cu parapareză spastică

HMSN VI= HMSN cu atrofie optică

HMSN VII= HMSN cu retinită pigmentară.

În ultimii ani, numeroase neuropatii ereditare au fost cartografiate cromozomial, iar defectul genetic care le determină a fost identificat. A devenit astfel clar că primele clasificări sunt adesea în discordanţă cu noile entităţi definite pe baza geneticii moleculare. Această situaţie conduce la clasificări mereu modificate, uneori confuze. De asemenea, unii autori au continuat să folosească clasificări orientate clinic, în timp ce alţii au preferat sisteme de clasificare bazate doar pe gene şi pe mutaţiile lor.

În lucrarea noastră, categoriile HMSN, HMN, HSAN şi neuropatiile focale ereditare vor fi menţinute, dar „nomenclatura CMT" va fi folosită doar pentru subclasificări ulterioare.

Mulţi autori care au descris noi forme de neuropatii ereditare nu au utilizat nomenclatura CMT dar şi-au adăugat propriul nume [ex: neuropatia congenitală cu cataractă şi dismorfism facial (CCFDN) sau HMSN-Russe, etc.], făcând astfel sistemul de clasificare mai complicat şi mai puţin logic. De aceea considerăm că doar formele cromozomial cartografiate trebuie luate în discuţie. În decursul anilor au fost descrise numeroase subtipuri clinice necartografiate de neuropatii ereditare, dar fără datele de linkare este dificil de determinat dacă aceste subtipuri reprezintă noi entităţi genetice.

Unele boli clinic definite, ca Sindromul Dejerine-Sotass (DSS sau HMSN III) şi hipomielinizarea congenitală (CH) sunt foarte heterogene din punct de vedere genetic şi de aceea nu sunt listate ca entităţi genetice separate (tabelul 1).

INDICATORI PENTRU O NEUROPATIE EREDITARĂ

Istoricul familial

Acesta necesită de obicei o investigare amănunţită, iar atunci când alţi membri din familie sunt afectaţi de o neuropatie periferică, diagnosticul de neuropatie ereditară este foarte probabil. Cele mai mari dificultăţi apar când suntem puşi în faţa unor cazuri sporadice, datorate unor mutaţii de novo. Mai mult, sunt unele boli, ca b. Charcot-Marie-Tooth (CMT) şi neuropatia ereditară cu predispoziţie la paralizii de presiune (HNPP), care prezintă o considerabilă variabilitate de expresie şi pot trece neobservate la membrii familiei cu afectare uşoară. De fapt, cazuri aparent sporadice se dovedesc adesea a fi de tip familial, la o examinare clinică şi electrofiziologică mai atentă a membrilor „cu risc".

Tabelul 1
Genotipul şi fenotipul principalelor polineuropatii la adult

Fenotip	Boala	Transmisia	Afectare neurologică	Afectare extranervoasă
Polineuropatie senzori-motorie cronică	Boala Charcot-Marie-Tooth	AD (autosomal dominantă), X-linkată, AR (Autos. Rec).	Distală, simetrică, senzori-motorie, deformări osoase	
	(de asemenea: Boala Refsum, HNPP, Boala Tangier			
Neuronopatie motorie cronică	HMN distal	AD, AR	Distală, simetrică, motorie	
Implicare precoce a fibrelor de calibru mic	Polineuropatia familială amiloidă (FAP)	AD	Precoce: autonomică, anestezie termo-algezică, durere şi parestezii Tardiv: alte modalităţi senzitive şi motorii; Sdr. de tunel carpian; implicare rară a SNC	Pierdere în greutate; afectare cardiacă, renală, corp vitros
Neuropatie senzitivă (şi autonomică) pură	HSAN1	AD	Anestezie termo-algezică precoce; ulceraţii recurente; acromutilări; picior Charcot	
Neuropatie dureroasă	Boala Fabry	X-linkată (femeile pot fi simptomatice)	Dureri lancinante episodice, acroparestezii, implicare autonomică	Pielea (angiokeratoame), inimă, rinichi, tract respirator, corneea şi cristalinul, vasele cerebrale
	(de asemenea HSAN, FAP)			
Pseudo-siringomielie	Boala Tangier	AR	Deficit senzitiv disociat termoalgezic, cu preferinţă cranială, cervicală şi brahială; diplegie facială; afectare motorie a membrelor superioare, a mâinilor. Recurentă sau progresivă.	Amigdale; ficat si splină; cornee; inimă (coronarele).
Polineuropatie acută generalizată	Porfirie (AIP, HC, VP)	AD	Paralizie acută. Predominanţă mai mult motorie decât senzitivă. Afectare nervi cranieni. Autonomică. Dureri abdominale. Psihoză, crize cerebrale, comă.	Fotosensibilitate (HC, VP)
Polineuropatie generalizată recurentă-progresivă	Boala Refsum	AR	Senzorio-motorie distală, simetrică, predomină pe sensib. prof. Episodică, recurentă sau progresivă. Ataxie cerebeloasă. Afectare de nervi cranieni (surditate, anosmie, anomalii pupilare).	Retinită pigmentară; Afectare cardiacă, osoasă, tegumentară
Neuropatie focală acută	HNPP	AD	Mononeuropatie acută nedureroasă şi plexopatie brahială. Polineuropatie generalizată.	
	HNA	AD	Plexopatie brahială recurentă acută; durere; deficit motor.	Caractere dismorfe

În porfiriile acute, atacurile apar doar la un mic număr din purtători, boala rămânând latentă în marea majoritate a cazurilor. În alte situaţii, părinţii şi ascendenţii pacientului au decedat, putând persista unele indicii despre diverse suferinţe cardiace sau renale, nu şi despre o afecţiune neurologică, oricum neglijată (cum ar fi un sindrom de tunel carpian). Este cazul neuropatiei amiloide familiale (FAP).

Pe de altă parte, neuropatiile diabetice şi alcoolice sunt destul de frecvente, iar semnificaţia reală a unei forme uşoare de neuropatie apărută la un membru al familiei respective trebuie cântărită cu atenţie.

Vârsta de debut

Cu toate că neuropatiile ereditare au un debut precoce, în CMT, de exemplu, doar o mică parte din pacienţi solicită un consult medical în timpul copilăriei, majoritatea ajungând să fie diagnosticaţi mai târziu.

În alte neuropatii, debutul este la vârsta adultă, ca în unele cazuri specifice de CMT (cel mai frecvent în varietatea axonală CMT2) şi în FAP, la care debutul bolii poate fi întârziat până în decada a 7-a de viaţă.

Deformările scheletului

Pes cavus şi scolioza constituie stigmatele neuropatiilor ereditare, ele fiind prezente în majoritatea cazurilor, atunci când debutul este precoce, deşi pot fi absente în debuturile tardive (chiar în CMT). Totodată, unii pacienţi cu neuropatii câştigate, cu debut precoce, cum este CIDP (poliradiculoneuropatia cronică inflamatorie şi demielinizantă) pot, de asemenea, prezenţa pes cavus.

Cursul bolii

Cu toate că o evoluţie lent progresivă trebuie mereu să ridice ipoteza unei neuropatii genetice, există mai multe

exemple de boli ereditare cu o evoluţie acută şi/sau recurentă: HNPP forma tipică, neuropatia porfirică, boala Tangier şi Refsum. Din această cauză, nu există nici un caracter specific sau patognomonic, care să opună o neuropatie ereditară uneia dobândite, astfel că emiterea unei ipoteze diagnostice necesită o evaluare a întregului tablou clinic.

Fenotipuri de neuropatii ereditare

Vom analiza principalele tipuri de neuropatii ereditare şi vom discuta caracteristicile lor clinice.

Se pot identifica mai multe fenotipuri diferite în funcţie de:

a. evoluţia bolii (cronică, acută, recurent-remisivă);
b. implicarea fibrelor motorii şi/sau senzitive şi a sistemului autonomic (senzorio-motor, senzitiv, motor, plus autonomic);
c. localizarea leziunii (neuropatie vs neuronopatie);
d. calibrul fibrelor implicate (neuropatie de fibre subţiri vs neuropatie de fibre groase);
e. evidenţierea unor simptome particulare (durerea neuropatică);
f. implicarea altor organe sau aparate.

I. Polineuropatiile cronice senzitivo-motorii Charcot-Marie-Tooth (CMT) sau neuropatiile ereditare senzitive şi motorii (HMSN)

Acesta este cel mai frecvent fenotip întâlnit atât în neuropatiile ereditare cât şi în cele dobândite. El constituie cazul tipic de CMT: un pacient adult care se prezintă la neurolog pentru o neuropatie senzitivo-motorie distală, simetrică, lent-progresivă.

HMSN se caracterizează clinic printr-un deficit de forţă musculară distală, cu caracter lent progresiv şi cu atrofie, care afectează iniţial muşchii mici ai piciorului, muşchii peroneali şi mult mai târziu, muşchii mâinilor şi ai antebraţelor. În toate cazurile, sunt prezente şi deficite senzitive distale, de obicei simetrice. Majoritatea pacienţilor au deformări ale piciorului, mai ales pes cavus şi degete „în gheară". Reflexele tendinoase sunt diminuate sau abolite, mai ales reflexul ahilean. Evoluţia acestor boli este adesea benignă şi majoritatea pacienţilor nu devin – sau doar foarte târziu – dependenţi de scaunul rulant.

Majoritatea pacienţilor cu HMSN consultă neurologul pentru unul din următoarele motive:

1. Deficit în forţa musculară şi atrofie (mai ales a muşchilor peroneali);
2. Deformări ale piciorului (pes cavus, degete în gheară, picior în picătură) – toate ducând la alterarea mersului;
3. Semnele clinice ale unei neuropatii periferice sau atrofii musculare descoperite uneori accidental, cu ocazia unui consult medical din alte motive;
4. Pentru existenţa unui diagnostic de neuropatie ereditară la un alt membru din familie.

Ca regulă generală, se constată o discrepanţă majoră între simptomele şi semnele obiective relativ severe şi suferinţa subiectivă uşoară a pacientului. Astfel pacienţii adesea abia remarcă deficitul senzitiv, care este însă invariabil prezent. Gradul de severitate al bolii este variabil chiar în cadrul aceleiaşi înrudiri, doar rareori ajungându-se la o afectare severă.

Subclasificarea CMT se face pe două varietăţi:

- forma demielinizantă = **CMT 1** cuprinzând aproximativ 2/3 din cazuri
- forma axonală = CMT 2, cu aproximativ 1/3 din cazuri. Primul criteriu de subclasificare se bazează pe viteza de conducere nervoasă (NCV), iar subdivizările următoare pe datele de genetică moleculară (tabelul 2).

Pentru aceşti pacienţi procesul de diagnostic trebuie să urmeze următoarele etape: identificarea caracterelor de transmisie genetică, examinarea electrofiziologică, analizele moleculare şi, pentru cazurile selecţionate, biopsia nervoasă.

a. Patternul de transmisie genetică

El se efectuează prin analiza pedigree-ului familial şi, atunci când este posibil, prin examenul clinic direct al membrilor cu risc ai familiei; la o parte din aceştia se va impune şi examinarea electrofiziologică.

CMT se transmite de obicei ca un caracter autosomal dominant (CMT1 şi CMT2). Totuşi există şi o formă X-linkată (CMTX, asociată cu mutaţia genei connexina-32 – Cx32), formă care pare destul de frecventă. CMTX poate reprezenta până la 10% din toate cazurile de CMT şi este caracterizată prin absenţa transmisiei bărbat-la-bărbat şi este cu mult mai severă la bărbaţii afectaţi comparativ cu femeile, clinic şi electrofiziologic.

Formele autosomal recesive de CMT sunt grupate sub denumirea de CMT4 şi au aproape invariabil un debut precoce, fiind cu mult mai severe decât formele dominante.

b. Examinarea electrofiziologică

Ea constituie următorul pas diagnostic, fiind extrem de importantă în orientarea analizelor ADN. Trebuie înregistrate: prezenţa, gradul şi patternul încetinirii conducerii nervoase.

Vitezele scăzute ale conducerii nervoase motorii (mNCV) la pacienţii cu HMSN au fost descrise pentru prima dată în anii '50. Mai târziu s-a arătat că mNCV la pacienţii cu HMSN urmează o distribuţie bimodală. Astfel:

– un grup de pacienţi are mNCV sever reduse şi latenţe terminale prelungite, corespunzătoare unei neuropatii distale predominant demielinizante: CMT1 sau HMSN I.
– cel de al doilea grup are mNCV normale sau doar uşor reduse, corespunzătoare unei neuropatii predominant axonale: CMT2 sau HMSN II.

Valoarea de separare dintre CMT1 şi CMT2 a fost iniţial definită ca o valoare a mNCV a nervului ulnar de 38 m/s. Unii autori utilizează valoarea de 45 m/s. Astfel, o conducere nervoasă omogen scăzută sub 38 m/s la nivelul nervilor membrelor superioare indică spre o CMT1 (HMSN I).

Amplitudinea componentei potenţialului motor de acţiune a nervului (CMAP) este, la rândul ei, sever redusă la pacienţii cu CMT2, dar şi la pacienţii cu CMT1, din cauza leziunii axonale secundare. Prezenţa unor blocuri de conducere sau a unor CMAP dispersate sever nu reprezintă caractere tipice pentru HMSN.

Amplitudinea potenţialelor de acţiune senzitive (SNAP) este sever redusă sau aceste potenţiale nici nu pot fi înregistrate.

Tabelul 2

Neuropatii ereditare la adulţi – anomalii genetice şi biochimice

Boala		Locus	Gena implicată	Disfuncţii metabolice
Boala Charcot-Marie-Tooth (CMT)				
CMT1	CMT1 A	17p11.2	PMP22 (duplicaţie, mutaţii punctuale)	
	CMT1 B	1q22-q23	PO	
	CMT1 C	16p13.1-p12.3	?	
	CMT1 D	10q21-q22	EGR2	
CMTX		Xq13-q22	Cx32	
CMT2	CMT2 A	1p35-p36	KIF1Bbeta	
	CMT2 B	3q13-q22	?	
	CMT2 C	?	?	Afectare respiratorie şi corzi vocale
	CMT2 D	7p14	?	
	CMT2 E	8p21	NF-L	
	CMT2 F	7q11-q21	?	
CMT intermediar		10q24-q25 19p12-p13.2	? ?	
HMN II distal		12q24-q25	?	
HMN V distal		7p	?	
HMN VII distal		2q14		
HNPP		17p11.2	PMP22 (deleţie, mutaţii nonsens)	
HNA		17q24-q25 ?	? ?	
HSAN I		9q22	SPTCL1 (Serin palmitoiltransferaza, Baza subunităţii 1 lanţuri lungi)	Creşte secreţia de glucozil-ceramide
Boala Refsum		10pter-p11.2	Fitanoil-CoA-α-hidroxilaza	Creşte acidul fitanic în ţesuturi şi lichidele organismului
		6q22-q24	Factorul 7 al biogenezei de peroxizom (PEX7)	
Boala Fabry		Xq22	α-galactozidaza A	Acumulare de ceramide
Boala Tangier		9q22-q31	ABC1 (Gena transportoare 1 de ATP legat de casetă)	Acumulări de esteri de colesteril, nivel seric scăzut de colesterol şi HDL
Neuropatia amiloidă familială (FAP)		18q11.2-q12.1	Transtiretina (TTR)	Depozite de amiloid
		9q34	Gelsolina (tipul finlandez)	
Porfirii				
AIP		11q24.1-q24.2	Porfobilinogen deaminaza	Cresc porfirinele în fecale şi în urină
HC		3q12	Coproporfirinogen oxidaza	
VP		1q22	Protoporfirinogen oxidaza	

Pacienţii cu un mod de transmisie genetică X-linkat (CMTX) cauzat de mutaţii în proteina de joncţiune de interval Beta-1 (GJB1), pot prezenta fie o CMT1, fie o CMT2 sau un fenotip intermediar, cu o mNCV care nu permite o alocare neechivocă la una din categoriile CMT1 sau CMT2. Unele mutaţii particulare în gena proteinei mielinice zero (MPZ) pot cauza, de asemenea, acest fenotip intermediar.

Astfel, CMTX are un comportament particular, deoarece încetinirea conducerii nervoase este mai mare la bărbaţi decât la femei, iar valorile mNCV sunt adesea intermediare între CMT1 şi CMT2 (30-45 m/s la membrele superioare), deşi ele pot varia între 18 şi 60 m/s. La cazurile cu CMTX s-a raportat şi un oarecare grad de asimetrie între vitezele de conducere nervoasă de la nivelul membrelor superioare.

Examinările electromiografice ale muşchilor distali (ex. muşchiul tibial anterior) arată adesea semne de denervare cronică, iar uneori apar descărcări patologice spontane în toate formele de HMSN.

c. Analizele moleculare

Toate datele clinice, de transmisie genetică şi de electrofiziologie, sunt în general suficiente pentru a defini ipoteza diagnostică şi a selecta testele moleculare ce trebuie efectuate.

Subîmpărţirea genetică a CMT în funcţie de mutaţiile genetice şi de identificarea locusurilor este prezentată în tabelul 2.

Majoritatea cazurilor de CMT1 (60-90%) poartă o duplicaţie pe cromozomul 17p11.2, înconjurând gena proteinei mielinice periferice 22 (PMP22); acestea reprezintă forma CMT1A.

La alţi pacienţi cu CMT1 se identifică, deşi destul de rar, micromutaţii care implică gena PMP22 (1% din cazuri) sau gena proteinei mielinice zero (P0, MPZ) – cazurile ce constituie CMT1B (4-5% din totalul cazurilor). La foarte puţine familii cu CMT1 au fost demonstrate mutaţii în gena 2, de răspuns precoce la creştere (EGR2).

Cazurile de CMTX deja menţionate, care sunt şi mai frecvente, se asociază cu mutaţii CX32. În alte situaţii nu se detectează nici o mutaţie.

În consecinţă, paşii următori în stabilirea diagnosticului molecular reflectă frecvenţa mutaţiilor. În formele autosomal dominante sau sporadice de CMT cu confirmare electrofiziologică a demielinizării (CMT1) pentru început trebuie investigată duplicaţia 17p11.2. Dacă ea este

absentă, trebuie luat în considerare diagnosticul de CMTX (fără transmisie bărbat-bărbat, boală mai severă la bărbaţii afectaţi şi trebuie căutată apoi mutaţia CX32. Dacă nu se confirmă nici cazurile de CMTX, trebuie căutate, în ordine, mutaţiile P0, PMP22 şi EGR2.

Tipul axonal de boală CMT2 este la rândul său heterogen, dar actualmente este posibilă identificarea unor mutaţii la nivelul genelor care codează gena uşoară a neurofilamentului (NF-L). Foarte recent a fost asociată cu CMT2 o altă genă, membră a familiei kinesina 1B beta, KIF 1Bb, de pe cromozomul 1p. De asemenea, au fost găsite mutaţii în genele CX32 şi P0 la familii cu un fenotip CMT2.

Pentru a complica şi mai mult lucrurile, au fost cartografiate alte aşa-numite „forme intermediare" de CMT, prin studii de linkage efectuate în familiile care aveau vitezele de conducere situate între valorile de CMT1 şi CMT2.

În formele recesive extrem de heterogene (CMT4) au fost identificate deja mutaţii în cinci gene:

- *Periaxina (PRX)* prezentă în CMT4 şi de asemenea, la pacienţii cu sindrom Dejerine-Sottas, cu neuropatie severă şi implicare senzitivă importantă;
- *Proteina 1* asociată gangliozidei de inducere a diferenţierii (GDAP1) la câteva familii cu CMT forma axonală, cu debut precoce;
- *Proteina 2* legată de miotubularină (MTMR2), asociată cu forma specială CMT4B, caracterizată prin prezenţa de pliuri de mielină în nervii periferici;
- *Gena -1* n-myc subreglată (NDRG1), asociată cu HMSN-L, o neuropatie recesivă severă cu surditate, descrisă într-o comunitate de ţigani din Bulgaria;
- *Proteina laminară A/C* de învelire nucleară (LMNA) la familiile cu CMT formă axonală, recesivă.

d. Neuropatologie

Prezenţa mai multor formaţiuni tipice, bine structurate în „bulb de ceapă" este caracteristică pentru CMT1A. Totuşi, biopsia nervoasă trebuie realizată doar după ce au fost efectuate principalele teste genetice.

În general, neuropatologia se dovedeşte extrem de importantă, la cazuri selecţionate, fiind utilă mai ales la diferenţierea CMT de neuropatiile câştigate (în special cele inflamatorii) şi de alte afecţiuni ereditare (FAP, leucodistrofia cu debut tardiv etc). În plus, ea poate demonstra prezenţa unor corpi mielinici care, deşi nespecifici, pot orienta investigaţiile moleculare. În CMT1B, de exemplu, pe lângă formaţiunile „în bulb de ceapă", prezenţa unor tomacule şi a unor pliuri de mielină sau, în alte cazuri, a unor mase necompacte de mielină a fost raportată cu o oarecare frecvenţă.

Prezenţa mai multor pliuri mielinice în majoritatea fibrelor este caracteristică pentru cazurile rare de CMT4B, îndrumând spre căutarea mutaţiilor MTMR2.

Fenotipuri speciale de CMT

Există mai multe caractere adiţionale care pot fi asociate cu CMT:

- Tremorul postural şi de acţiune este relativ frecvent la multe forme de CMT şi este uneori în mod special dominant în sindromul Roussy-Levy (RLS). La familia original descrisă cu RLS s-a decelat o mutaţie a genei P0.
- Pierderea auzului nu este rară: se întâlneşte la aproximativ 5% din pacienţii cu CMT1A, fiind cauzată probabil de o disfuncţie a nervului acustic.
- Implicarea altor nervi cranieni se observă ocazional, mai ales a perechii VII sau V (excepţional cu nevralgie trigeminală), a perechilor IX şi X.
- Pareza corzilor vocale şi a diafragmului este caracteristică formei CMT2C, extrem de rară.
- Oftalmopareza este, de asemenea, excepţională şi a fost raportată la pacienţii cu mutaţii EGR 2.
- Mutaţia Thr 124 Met în gena P0 a fost identificată la câteva familii cu CMT2 cu debut tardiv şi cu caractere particulare ca: anomalii pupilare, durere, pierderea auzului şi disfagie.
- Afectarea piramidală sau atrofia optică sunt întâlnite uneori chiar la forme altfel tipice de CMT şi corespunde Neuropatiei Ereditare Motorii şi Senzitive tip V şi VII în clasificarea HMSN.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Mai multe neuropatii de diverse etiologii trebuie diferenţiate de CMT. Diagnosticul diferenţial poate fi greu stabilit în cazurile sporadice sau în cele în care natura familială a bolii nu este evidentă.

Poate fi foarte dificilă diferenţierea CMT1 sporadică de CIDP (poliradiculoneuropatia cronică inflamatorie şi demielinizantă) şi de neuropatiile demielinizante asociate cu gamapatie monoclonală. Testele genetice şi imunofixarea serică sunt de ajutor pentru diagnostic.

Evoluţia fluctuantă, infiltratele inflamatorii la biopsia nervoasă şi nivelurile foarte mari de proteine în LCR sunt în favoarea diagnosticului de neuropatie demielinizantă câştigată.

Rămân greu de diferenţiat formele sporadice de CMT2 de neuropatiile axonale cronice, atâta timp cât evoluţia clinică şi examinările paraclinice pot fi similare. Debutul precoce şi prezenţa de pes cavus fac diagnosticul de CMT2 mai probabil. Testele genetice pentru unele subtipuri de CMT2 au devenit recent fezabile. HNPP poate avea o prezentare polineuropatică care să mimeze o CMT. Ataxia Friedreich în stadiile precoce poate fi confundată cu o CMT, dar semnele de implicare a sistemului nervos central şi cele extraneurologice trebuie să îndrume prompt cercetarea adecvată pentru expansiunea intronică GAA în gena frataxin.

Miopatiile distale pot fi greşit diagnosticate ca CMT; examinările EMG şi biopsia musculară sunt de ajutor, demonstrând modificările miopatice.

Management

În contrast cu progresele deosebite efectuate în domeniul diagnosticului şi fiziopatologiei acestor neuropatii, în tratamentul lor au apărut puţine îmbunătăţiri. Nu există nici un tratament medicamentos eficient.

Fizioterapia este importantă în prevenirea deformărilor scheletice (pes cavus şi scolioză) şi a retracţiilor tendinoase. Odată instalate se poate apela la procedeele

chirurgicale, dar este nevoie de atenţie în selecţionarea pacienţilor şi alegerea tehnicii chirurgicale.

Consilierea genetică este importantă, mai ales pentru formele mai severe de boală. Diagnosticul prenatal este posibil atunci când se cunoaşte mutaţia.

Tratamentul genetic va aduce noi speranţe într-un viitor nu prea îndepărtat.

TIPURI DE NEUROPATII EREDITARE SENZITIVO-MOTORII CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

1. CMT 1

Pacienţii cu CMT1 prezintă caracterele clinice şi electrofiziologice clasice menţionate deja; mNCV este sub 38 m/s. În majoritatea cazurilor vârsta de debut este în cea de a doua decadă. Evoluţia este uşoară spre moderat – severă.

La unele cazuri poate fi găsită o hipertrofie vizibilă şi palpabilă a nervilor periferici, mai ales la nivelul nervului auricular mare. Examenul neuropatologic al nervilor periferici evidenţiază de- şi remielinizări cu formare de aşa-numiţi „bulbi de ceapă". Ei reprezintă structuri mielinice alterate, generate de repetatele procese de de- şi remielinizare.

Alături de cele trei entităţi cu defect genetic cunoscut, a fost recent cartografiată pe cromozomul 16p o a patra formă cu un fenotip CMT1 tipic (CMT1C).

a. Tipuri autosomal dominante de CMT1

- *CMT1A – cauzată de duplicarea sau mutaţiile punctuale care afectează gena 22 a proteinei-periferice-a- mielinei (PMP22).*

CMT1A este prototipul de HMSN şi este de departe cea mai frecventă dintre neuropatiile periferice ereditare, cu o prevalenţă între 1-4/10 000. Ea este cauzată de alterările genetice care afectează gena 22 a proteinei–periferice-a-mielinei (PMP22).

În aproximativ 70% din cazuri defectul genetic cauzal este o duplicaţie în tandem a megabazei 1,5 pe cromozomul 17p11.2. Această duplicaţie conţine gena PMP22.

Aproape toate duplicaţiile de novo a CMT1A sunt cauzate de un eveniment de crossing-over inegal în timpul spermatogenezei. Regiunea 1,5 Mb a CMT1A este flancată pe ambele părţi de un tandem proximal şi distal omolog de secvenţe repetitive (CMT1A-REP). Nealinierea secvenţelor CMT1A–REP în timpul meiozei produce duplicaţia CMT1A. Una din cele două spermatocite haploide care rezultă conţine două copii ale genei PMP22 (= duplicaţie), în timp ce cealaltă nu conţine nici o copie (= deleţie). Duplicaţia provoacă CMT1A, iar deleţia cauzează HNPP. Rareori, au fost găsite şi duplicaţii mai mici, dar toate conţin gena PMP22. Pacienţii homozigoţi pentru duplicaţie sunt, în general, mai sever afectaţi decât cei heterozigoţi. Duplicaţia CMT1A duce la o supraexpresie a genei PMP22, în timp ce deleţia HNPP produce o subexpresie genetică.

Modelele animale pe şoarecele şi şobolanul transgenic purtător de mai multe copii din gena PMP22 dezvoltă o neuropatie care se aseamănă cu CMT1 de la om. Severitatea neuropatiei se corelează în mod direct cu numărul de copii ale genei PMP22, venind în suportul ipotezei unui mecanism de dozaj genetic capabil să producă atât CMT1A cât şi HNPP. Unele cazuri de CMT1, la fel ca unele de DSS şi HNPP sunt produse prin mutaţii punctuale în gena PMP22.

PMP22 este o proteină membranară integrală cu patru domenii transmembranare care au fost clonate iniţial din fibroblaştii NIH3T3 ca „proteina specifică 3 de oprire a creşterii" (GAS3). PMP22 constituie 2-5% din conţinutul proteic al mielinei compacte a nervilor periferici. Funcţia exactă a PMP22 în mielină nu este cunoscută. Recent a fost demonstrată asocierea fizică a PMP22 cu proteina mielinică zero (MPZ). MPZ joacă un rol important în compactarea lamelelor mielinei.

Ipoteza actuală de studiu postulează că o creştere sau o scădere a PMP22 duce la o dereglare a balanţei dintre cantităţile de PMP22 şi MPZ, provocând o tulburare a compactării mielinei. Unele mutaţii punctuale în gena PMP22 provoacă o acumulare de PMP22 în reticulul endoplasmatic (ER). Pe de o parte, o cantitate mai mică de PMP22 ajunge la suprafaţa celulei şi, pe de altă parte, supraîncărcarea ER cu proteina PMP22 mutantă poate duce la activarea mecanismelor reglatorii, adică la răspunsul ER de supraîncărcare (EOR) sau la răspunsul necutării proteinice (UPR) şi poate, din această cauză, să ducă la o alterare a funcţiilor celulelor Schwann. În aceste condiţii, o terapie genică care conduce la normalizare a expresiei PMP22 va putea nu numai să oprească progresia neuropatiei, ci chiar să ducă la recuperarea CMT1A.

- *CMT1B – cauzată de mutaţiile în gena proteinei mielinice zero (MPZ)*

În 1982, cu mult timp înainte ca hărţile genetice detaliate să devină accesibile, într-o întreagă familie cu CMT1 s-a găsit o linkare a CMT1B cu antigeni de grup sanguin Duffy pe cromozomul 1q 22-23. Doar în 1993 a fost decelată boala care determină mutaţii în gena MPZ, la familii cu CMT1B. Mai târziu a devenit clar că mutaţiile MPZ pot determina, de asemenea, DSS, CH şi neuropatii care – în funcţie de mNCV – se situează între CMT1 şi CMT2. Până în prezent au fost descrise peste 80 de unităţi punctuale diferite în gena MPZ.

CMT1B este de obicei mai severă decât CMT1A. Vârsta de debut este variabilă. Biopsiile de nerv sural arată adesea demielinizare, formare de „bulbi de ceapă" şi mielină necompactă, deşi au fost observate şi alte morfologii, ca de exemplu, plieri focale de mielină. Trebuie notat că mNCV este adesea foarte înceată iar delimitarea clinică de DSS nu este clar definită.

În 1934 Roussy şi Levy au descris o familie cu HMSN şi tremor. A urmat o dezbatere de lungă durată dacă sindromul Roussy-Levy constituie o entitate genetică separată, până când, în 1998 s-a descoperit o mutaţie punctuală în MPZ la familia originală.

MPZ este principala componentă proteică a mielinei compacte. Este o proteină membranară cu un domeniu extracelular imunoglobulin-like. MPZ acţionează ca o moleculă de adeziune, care este esenţială compactării mielinei. Pe baza structurii ei cristaline a fost propus un model explicativ al funcţiei fiziologice a MPZ. Modelul propune existenţa unor tetrameri – MPZ interactivi care se opun lamelelor de mielină.

Corespunzător acestuia, biopsiile efectuate la pacienţii cu mutaţii MPZ arată o tulburare a compactării mielinei.

Şoarecele homozigot deficient în MPZ suferă de o tulburare severă de formare a mielinei, în timp ce şoarecele heterozigot dezvoltă doar o neuropatie uşoară la vârsta de 4 luni. Un model in vitro de studiere a funcţiei MPZ bazat pe celule de insecte transfectate cu tipul sălbatic sau mutant de MPZ a arătat că adeziunea intercelulară mediată de MPZ a fost redusă sau inexistentă în funcţie de mutaţiile individuale. Unele mutaţii cauzează o pierdere a funcţiilor genei, în timp ce altele au un efect negativ dominant. Mutaţiile negative dominante nu numai că determină o malfuncţie a alelelor mutante, dar împiedică şi funcţia alelelor de tip sălbatic.

Acest efect explică de ce şoarecii heterozigoţi prezintă doar o neuropatie foarte uşoară, în timp ce unele mutaţii provoacă un fenotip foarte sever (DSS) la pacienţi.

- *CMT1D – cauzată de mutaţii în gena 2 de răspuns precoce la creştere (EGR 2)*

Mutaţiile de la nivelul factorului de transcripţie EGR2 zinc-finger au fost identificate la câţiva pacienţi cu fenotip CMT1, DSS şi CH.

Modul de transmitere poate fi autosomal dominant sau recesiv. Majoritatea pacienţilor sunt sever afectaţi.

Simptomatologia variază de la un sindrom de floppy infant, fără o mNCV măsurabilă, la un aspect tipic de CMT1.

Histopatologia evidenţiază o demielinizare severă.

EGR2 este un factor de transcripţie al familiei zinc-finger. Gena murină omoloagă este numită Krox-20. Şoarecele Knock-out cu Krox-20 prezintă o dezvoltare perturbată a prozencefalului şi o alterare a formării mielinei la nivelul sistemului nervos periferic.

În contrast cu şoarecele Knock-out, pacienţii cu mutaţii EGR2 nu prezintă nici semne clinice şi nici morfologice de implicare a SNC. A fost descris un singur pacient cu paralizii multiple de nervi cranieni, dar nu este clar dacă paraliziile erau de origine periferică sau centrală.

EGR2 poate influenţa transcripţia altor gene mielin-proteinice (cum sunt PMP22, GJB1 şi MPZ), fiind un important reglator al mielinizării.

Mutaţiile în domeniul zinc-finger al genei EGR 2 pot duce la o pierdere a legării ADN şi astfel la o pierdere a funcţiei de factori de transcripţie. Aceste mutaţii sunt dominante la pacienţi având un efect dominant negativ.

O mutaţie recesivă în gena EGR2, care afectează un domeniu de inhibare a legării celulare, determină o creştere a activităţii transcripţionale în gena EGR2. Această mutaţie îşi poate îndeplini efectul patologic pe calea unui efect de dozare genetică, similar cu duplicarea CMT1A.

b. Tipuri autosomal recesive de CMT1 (denumite tradiţional CMT4)

Formele autosomal recesive de CMT1 sunt denumite în mod tradiţional CMT4. Aceste forme sunt extrem de rare. Fiecare subformă a fost descrisă doar la câteva familii. Multe din aceste familii afectate trăiesc în Africa de Nord sau aparţin unor populaţii izolate genetic din Europa, cum sunt sinti în Bulgaria sau romii din Roma.

Majoritatea acestor neuropatii sunt relativ severe şi pot fi clasificate, de asemenea, ca DSS. Au fost descrise următoarele forme cu defecte genetice încă neidentificate:

Formele CMT4B au drept caracteristică histologică prezenţa unor teci de mielină pliate focal şi redundant. CMT4B1 este produsă de mutaţiile din gena MTMR2 şi o vom prezenta separat.

CMT4B2 a fost identificată la familii din Tunis şi cartografiată pe cromozomul 11p15. Debutul neuropatiei apare în primele două decade de viaţă iar pacienţii prezintă un tablou clinic tipic şi sever de CMT.

Un alt locus CMT recesiv – CMT4C – pe cromozomul 5q23-q 33 a fost găsit la două familii algeriene, având o prezentare clinică tipică CMT1-like. Au fost identificate două locusuri noi pe cromozomul 18q23-q ter şi 10q23 la familii genetic izolate de rromi din Bulgaria.

Sub-tipul de CMT cartografiat la cromozomul 18q este denumit „Neuropatie congenitală cu cataractă şi dismorfism facial" (CCFDN). El este caracterizat clinic prin mai multe aspecte patologice adiţionale: cataractă congenitală, caractere de dismorfism facial, deficit cognitiv moderat, statură scundă şi hipogonadism.

Sub-tipul de CMT care se cartografiază la cromozomul 10 q este denumit HMSM-Russe şi este rapid progresiv, ducând la o paralizie totală a musculaturii membrelor inferioare între decadele a patra şi a cincea. În mod adiţional, pacienţii dezvoltă şi deficite senzitive marcate.

- *CMT4A – cauzată de mutaţii în proteina 1 asociată gangliozidului de inducere a diferenţierii (GDAP 1)*

CMT4A a fost identificată la familii tunisiene şi cartografiată la cromozomul 8q13-q21. Boala se manifestă de obicei cu un retard motor marcat în cel de-al doilea an de viaţă. Pacienţii dezvoltă o neuropatie severă predominant motorie şi adesea devin dependenţi de scaunul rulant în prima sau în a doua decadă a vieţii. Deformările piciorului şi scolioza sunt adesea prezente.

Biopsia nervoasă arată caracterele tipice ale unei neuropatii demielinizante, cu formarea de „bulbi de ceapă".

De curând au fost demonstrate mutaţii punctuale în GDAP1. Ea a fost clonată într-o sită pentru genele implicate în diferenţierea indusă de gangliozide, într-o linie celulară de neuroblastom murin. Produsul proteinic prezumtiv nu arată nici o analogie cu un produs genetic cu funcţie cunoscută. Din această cauză, patogeneza CMT4A rămâne a fi elucidată.

- *CMT4B 1 – cauzată de mutaţii în gena 2 a proteinei legate de miotubularină (MTMR2)*

CMT4B este o neuropatie relativ severă, cu pareză atât proximală cât şi distală, cu deformări ale piciorului, scolioză şi debut în prima copilărie. Pacienţii devin dependenţi de scaunul rulant în cea de-a treia decadă iar decesul intervine în cea de-a patra sau a cincea decadă a vieţii. Potenţialele evocate auditive arată o latenţă mult prelungită între vârfurile I-III. Caracteristica histologică a bolii o constituie plierea focală a mielinei.

CMT4B1 este produsă de mutaţii punctuale în gena MTMR2 pe cromozomul 11q23. Până în prezent au fost descrise doar şase familii cu mutaţii la nivelul genei

MTMR2 care determină pierderea funcţiilor acesteia (Italia 2, Arabia Saudită 2, Anglia 1, India 1).

Mutaţiile în gena miotubularinei (MTM1), care este primul membru clonat al acestei familii genetice, produce miopatia miotubulară recesivă X-linkată.

Genele MTM1 şi MTMR2 codează pentru tirosinfosfatazele care influenţează transcripţia proliferării celulare.

- *CMT4D – sinonimă cu HMSN Lom – cauzată de mutaţiile în gena-1-N-myc-reglată pe direcţie inferioară*

CMT4D este o formă rară de HMSN identificată iniţial la rromii din Bulgaria care locuiesc aproape de oraşul Lom.

Boala se manifestă în copilărie cu slăbire în forţă a membrelor inferioare urmată de paralizii ale mâinilor în perioada de vârstă de la 5 la 15 ani. Mulţi pacienţi aflaţi între 26 şi 50 de ani sunt incapabili să umble şi majoritatea prezintă o surditate neuro-senzorială.

CMT4D este produsă de o mutaţie nonsens homozigotă (Arg148Stop) în gena NDRG1. Funcţia exactă a NDRG1 este necunoscută. Ea este exprimată în multiple ţesuturi, inclusiv în celulele Schwann şi probabil joacă un rol în controlul creşterii şi în diferenţierea celulară.

- *CMT4E – cauzată de mutaţii în gena proteinei 2 legată de factorul de creştere epitelial (EGR 2)*

CMT4E este produsă de mutaţii recesive în gena EGR2 fiind astfel alelică cu CMT1D.

Pacienţii prezintă la naştere un sindrom de „floppy infant". Reperele principale ale dezvoltării motorii sunt întârziate, dar cei doi pacienţi descrişi de Warner et al. au putut învăţa să meargă cu cârje. Slăbirea în forţă musculară şi atrofia sunt mai accentuate distal, dar apar şi proximal. NCV motorie este extrem de redusă, la 3-8 m/s, iar biopsia de nerv sural arată o absenţă virtuală a mielinei.

- *CMT4F – cauzată de mutaţii în gena periaxin (PRX)*

Şoarecii deficienţi PRX mielinizează iniţial normal nervii periferici. Mai târziu, pe parcursul vieţii, ei dezvoltă o neuropatie severă cu demielinizare, remielinizare şi formare de „bulbi de ceapă". Aceste constatări au îndrumat cercetarea pentru evidenţierea mutaţiilor PRX la nivelul unui grup atent selecţionat, format din 168 de pacienţi cu HMSN, fără alte mutaţii genetice (PMP22, MPZ, EGR2 sau MTMR2).

În mod independent au fost identificate: un locus CMT4F pe cromozomul 9p13 şi o mutaţie în gena PRX la o familie din Liban cu un fenotip CMT1 sever. La aceşti pacienţi boala s-a manifestat cu o dezvoltare motorie uşor întârziată (stat în şezut la aprox. 12-18 luni, mersul la aprox. 24 de luni). Deplasarea era nesigură şi cu o bază largă de susţinere. La vârsta de 9-10 ani semnele tipice de HMSN au devenit aparente la membrele inferioare şi la aprox. 14-15 ani şi la cele superioare. Deformările tipice ale piciorului şi scolioza erau prezente.

Biopsia de nerv sural a arătat prezenţa unei demielinizări mixte şi o imagine axonală cu multiplii „bulbi de ceapă". Datele clinice ale cazurilor deschise de Boerkoel et al. sunt sumare, dar menţionează trăsăturile clinice ca similare cu cele ale pacienţilor din familia libaneză.

Expresia PRX este extrem de specifică pentru celulele Schwann. Studii recente sugerează că PRX homo-dimerizează şi formează un complex, care conectează lamina bazală din membrana celulelor Schwann-via laminin/distroglican-complex cu un alt complex proteinic din interiorul membranei şi eventual îl ancorează pe acesta la actina din citoschelet. Acest complex proteinic poate avea, de asemenea, o funcţie în transducţia unor semnale încă neidentificate.

c. CMT dominant-intermediate (DI-CMT)

Un număr de familii cu HSMN prezintă un mNCV care face imposibilă o etichetare de CMT1 sau CMT2 fără ambiguitate. În cadrul acestor familii mNCV înregistrată la diferiţi membri nu respectă graniţa dintre CMT1 şi 2. De exemplu, mNCV la pacienţii unei familii a avut valori între 24 şi 54 m/s.

Unele tipuri de CMT, clasificate în mod curent ca CMT2, pot fi încadrate şi ca DI-CMT dacă ne orientăm după mNCV. Mai detaliat, acestea sunt: CMT2 E datorată unei mutaţii în gena NEFL (mNCV între 25-52 m/s) şi CMT2 datorată unor mutaţii în MPZ (adică: Thr 124 Met; mNCV între 24-59 m/s).

Două forme etichetate DI-CMT de către primii lor descoperitori au fost recent cartografiate cromozomial.

1. DI-CMT A: a fost descrisă la o familie italiană. Pacienţii prezintă un tablou HSMN tipic, cu un debut precoce în jurul vârstei de 6 ani. Boala progresează rapid între vârstele de 40 la 50 de ani şi se stabilizează mai târziu. Pacienţii nu devin dependenţi de scaunul rulant.

mNCV sunt între 25 şi 45 m/s iar specimenele de biopsie nervoasă arată modificări demielinizante cât şi de tip axonal.

Locusul cromozomial a fost cartografiat la cromozomul 10q 24.1-q25.1, iar mutaţia cauzală urmează să fie identificată.

2. DI – CMT B: a fost cartografiată pe cromozomul 19p12-p13.2. Tabloul clinic şi histologic se aseamănă cu cel identificat în DI – CMTA.

Un alt tip de HMSN denumit HMSN-proximal, cu o implicare predominant proximală a fost descris la 8 familii de japonezi şi a fost cartografiat pe cromozomul 3 q13.1.

Tabloul clinic este relativ omogen. Vârsta de debut este în jur de 39 de ani şi, în majoritatea cazurilor, primul simptom este reprezentat de crampele musculare. Câţiva ani mai târziu apare, la nivelul membrelor inferioare, slăbirea în forţă musculară proximală şi atrofia, cu respectarea relativă a muşchilor gâtului. Pacienţii devin grabatari între 10 şi 25 de ani de la debutul bolii.

Unii pacienţi prezintă atrofie linguală, slăbirea forţei musculaturii faciale, disartrie, disfagie şi implicarea muşchilor respiratori. Este, de asemenea, prezent un uşor deficit senzitiv distal simetric.

mNCV este în jur de 38 m/s şi amplitudinea CMAP este sever redusă. Histologia nervului sural arată mai ales modificări axonale iar boala poate, din acest motiv, să fie clasificată ca o formă de CMT 2.

2. CMT 2

CMT2 nu pot fi delimitate cu certitudine de CMT1 doar prin examenul clinic. CMT2 se diferenţiază de CMT1 prin valoarea mNCV de peste 38 m/s.

Prevalenţa CMT2 este de aproximativ 1/3 din prevalenţa CMT1.

Nervii periferici nu sunt mai groşi la palpare. Caracteristica histologică este reprezentată în special de modificările patologice axonale, cu pierderea axonilor groşi şi mielinizaţi şi de semnele de regenerare, cu un mare număr de axoni mielinizaţi mici şi subţiri.

a. Tipuri autosomal dominante de CMT 2

Până acum au fost raportate doar trei familii cu CMT2B. Pacienţii prezintă o neuropatie severă, mai ales senzitivă cu ulceraţii la nivelul extremităţilor, care conduc adesea la amputaţii, însoţite de pareze distale uşoare şi de deformări ale piciorului. Vârsta de debut este între 10 şi 30 de ani.

Biopsia de nerv sural arată mai ales modificări patologice axonale ce afectează fibrele mici şi groase dar şi fenomene de remielinizare cu formare de „bulbi de ceapă".

Unii autori consideră că CMT2B nu trebuie clasificată în categoria CMT2 ci mai degrabă alipită grupului HSAN.

Locusul cromozomial a fost cartografiat pe cromozomul 3q13-q22.

CMT2C este asociată cu paralizii ale corzilor vocale şi ale diafragmului. Nu o vom descrie mai detaliat pentru că locusul său cromozomial nu a fost încă stabilit.

CMT2D prezintă o implicare predominantă a membrelor superioare cu deficite motorii şi senzitive; ea este cartografiată la cromozomul 7p14.

Este interesant de menţionat faptul că a fost determinat şi un alt locus pe cromozomul 7 pentru o neuropatie motorie diferită, cu implicare predominantă a membrelor superioare (HMN5), iar acest locus cuprinde şi locusul CMT2D. Din această cauză, aceste două boli pot fi uşor considerate alelice.

Recent, a mai fost identificat un locus pe cromozomul 7q11-q21 (CMT2F). Pacienţii prezintă un fenotip CMT tipic cu modificări trofice adiţionale la nivelul membrelor inferioare. Vârsta medie de debut se situează între 15 şi 25 de ani.

- *CMT2A – cauzată de mutaţii în gena 1B a proteinei motorii Kinesina (KIF 1Bβ)*

Vârsta medie de debut este de 20 de ani iar mNCV este aproape normală. CMAP este redus.

Sunt cunoscute până în prezent 10 familii care prezintă un linkage pentru acest locus. Recent, a fost decelată o mutaţie în gena KIF1Bβ la o familie din Japonia cu CMT 2A.

KIF1Bβ aparţine unei familii de motor-proteine denumite kinesine. Aceste proteine motorii joacă un rol important în transportul axonal.

Şoarecele heterozigot KIF1Bβ deficient dezvoltă o neuropatie periferică lent progresivă, cu CAMP redus dar cu mNCV normală. Concentraţia de proteine transportate de KIF1Bβ (adică sinaptotagmina şi proteina 2 a veziculei sinaptice) este redusă în veziculele sinaptice ale şoarecelui deficient KIF1Bβ.

Mutaţia găsită la familia cu CMT2A (Gln 98 Lys) este localizată într-un domeniu legat de ATP şi duce la un nivel semnificativ redus al activităţii ATPazice a KIF1Bβ şi la o alterare a localizării subcelulare a proteinei mutante.

- *CMT2E – cauzată de mutaţii în gena lanţului uşor al neurofilamentului (NEFL)*

CMT2E se manifestă între vârstele de 20 şi 30 de ani cu un fenotip tipic de HMSN. Hiperkeratoza a fost raportată iniţial ca reprezentând un element caracteristic al bolii, dar investigaţiile clinice ulterioare au arătat că ea nu este frecventă şi nici strict asociată cu fenotipul HMSN.

mNCV variază mult după diverşi autori (38-52m/s sau 25-42m/s).

CMT2E este localizată pe cromozomul 8p21 şi este determinată de mutaţiile din gena NEFL.

Neurofilamentele reprezintă componente importante ale citoscheletului axonal. Sunt cunoscute actualmente trei gene ale neurofilamentului: uşoară, medie şi grea. Toate trei sunt implicate în formarea aşa-numitelor filamente de 10nm. Şoarecele NEFL-deficient, fiind capabil să formeze neurofilamente, nu prezintă nici un fenotip clinic, deşi, din punct de vedere histologic se constată o reducere cu 25% a numărului de axoni din nervii periferici. Patomecanismul exact al acestui proces nu este cunoscut.

- *CMT2 – cauzată de mutaţii în gena proteinei mielinice zero (MPZ)*

Primele mutaţii în gena MPZ care au determinat un fenotip CMT2-like au fost raportate în 1998. S-a dovedit că o serie de mutaţii diferite în gena MPZ conduc la obţinerea unui fenotip CMT2-like. Fenotipul foarte caracteristic este produs de mutaţia Thr 124 Met.

Pacienţii prezintă o neuropatie cu debut tardiv, de tip axonal, apărută la vârsta de 30 sau 40 de ani, având o severitate clinică variabilă, adesea determinând dependenţa de scaunul rulant. Instalarea unui deficit senzitiv major, a surdităţii şi/sau a anomaliilor pupilare este, de asemenea, caracteristică pentru CMT2, fiind produsă tot de mutaţiile de la nivelul genei MPZ.

Biopsia de nerv sural evidenţiază o pierdere a axonilor mielinizaţi, ciorchini de regenerări axonale dar şi teci subţiri mielinice şi formaţiuni în „bulb de ceapă".

b. Tipuri autosomal recesive de CMT2

Subformele autosomal recesive de CMT2 sunt denumite fie CMT4C, fie AR-CMT. Noi vom utiliza nomenclatura CMT4C, cu atât mai mult cu cât numerotarea diferitelor subtipuri este foarte neuniformă în literatură.

Toate aceste tipuri de boală sunt extrem de rare.

1. CMT4C2 se caracterizează clinic prin debutul în prima decadă, pareză distală progresivă tipică, atrofie şi deficit senzitiv, în contrast cu reflexele vii de la nivelul membrelor (cu excepţia abolirii reflexului ahilian). Semnul Babinski este imposibil de evaluat din cauza paraliziei peroneale complete.

Gena CMT4C2 este localizată pe cromozomul 8q21.3 Astfel, boala poate fi alelică cu CMT4A/CMT4C4 deoarece acestea sunt produse de mutaţiile de la nivelul genei GDAP1 şi, conform versiunii din august 2001 de aranjament a genomului uman, această genă este localizată în regiunea CMT4C2.

2. CMT4C3 a fost descrisă şi cartografiată la cromozomul 19q13.3 într-o familie foarte numeroasă din Costa Rica.

Vârsta de debut este destul de târzie (media: 34 de ani), iar boala se prezintă ca o formă tipică de CMT2.

3. CMT4C4 este alelică cu CMT4A, ceea ce înseamnă că ea este produsă de mutaţiile de la nivelul genei GDAP1

de pe cromozomul 8q21. Caracterele clinice sunt cele ale unei neuropatii severe cu debut în mica copilărie, conducând la dependenţă de scaunul rulant în cursul celei de a doua decade de viaţă. Neuropatia se combină adesea cu o paralizie de corzi vocale.

Deoarece CMAP distale sunt adesea imposibil de realizat, CMAP proximale (de la nivelul nervului axilar) sunt reduse în amplitudine, cu o mNCV normală.

Biopsia nervoasă arată, de asemenea, caracterele tipice ale unei leziuni axonale.

4. CMT4C1 – cauzată de mutaţiile din lamina A/C ale proteinei de înveliş nuclear (LMNA)

În ultima vreme, a fost descris un nou tip recesiv de CMT2, la trei familii din Algeria, cartografiat pe cromozomul 1q21.2-q21.3, în defectul genetic subjacent a fost identificat la nivelul laminei A/C a genei proteinei de înveliş nuclear (LMNA).

Boala este caracterizată clinic printr-o neuropatie axonală severă cu atrofie marcată a muşchilor proximali.

Caracterele clinice şi locusul cromozomial sunt identice cu cele ale altui tip recesiv de CMT2, descris cu câţiva ani în urmă în Maroc. Din această cauză, este foarte posibil ca ambele boli să fie alelice, deşi acest fapt nu a fost încă probat.

LMNA aparţine familiei proteinelor intermediare ale filamentelor. Mutaţiile LMNA cauzale au fost raportate în cinci boli diferite:

- Distrofia musculară Emery-Dreyfuss dominantă şi recesivă (EDMD2)
- Distrofia musculară centurală dominantă (LGMD1B),
- Cardiomiopatia dilatatorie dominantă (CMD1A),
- Lipodistrofia parţială familială dominantă (FPL),

CMT4C1 – Toate sunt determinate de mutaţiile în gena LMNA. Motivul pentru care o anumită mutaţie produce o boală particulară nu este încă cunoscut. Examinarea LMNA la şoarecele Knock-out a arătat că doar animalele homozigote dezvoltă o neuropatie asemănătoare cu CMT4C1.

3. CMTX

Caracteristică pentru o transmitere X-linkată este absenţa transmisiei bolii bărbat-bărbat. Toate fetele taţilor afectaţi poartă defectul genetic şi îl transmit la jumătate din copiii lor.

CMTX este, ca frecvenţă, cea de a doua formă de CMT (după CMT1A).

Cu excepţia câtorva cazuri care nu joacă un rol în practica clinică normală, CMTX este provocată de mutaţiile care afectează gena proteinei intervalului de joncţiune beta unu (GJB1), denumită connexina 32 (Cx32).

Formele extrem de rare de boală CMTX sunt:

1. CMT2X sau **sindromul Cowchok** care este cartografiat pe cromozomul Xq24-q26.1.

Caracterele clinice sunt: debut de la naştere sau în mica copilărie, polineuropatie cu slăbire în forţă musculară distală severă, surditate senzori-neurală şi retardare mentală.

mNCV este normală sau uşor încetinită.

2. Două alte tipuri au fost descrise într-o publicaţie şi cartografiate pe cromozomul Xq26-q28 şi pe cromozomul Xp22.2. Pacienţii au prezentat simptome adiţionale care indicau implicarea SNC, cum sunt: retardarea mentală la tipul cartografiat pe cromozomul Xp22.2 şi spasticitatea cu semne piramidale la tipul cartografiat pe cromozomul Xq26-q28. Logaritmul maxim al scorului de neocupare pentru locusul cromozomului Xq26-q28 a fost doar de 1,81, deci această locaţie nu poate fi considerată ca probată. Familii adiţionale care să se linkeze cu vreunul din aceste locusuri nu au mai fost raportate.

3. CMTX – cauzată de mutaţiile care afectează gena proteinei intervalului de joncţiune beta unu (GJB1)

La o evaluare electrofiziologică cazurile cu CMTX prezintă un fenotip de CMT1 sau de CMT2. Transmiterea este dominantă dar femeile sunt mai puţin afectate, uneori chiar fără simptomatologie.

mNCV la pacienţii bărbaţi se situează între limitele de 25 la 40 m/s, iar la femei între 25 şi 50 m/s. Variaţia mNCV poate fi foarte largă în cadrul aceleiaşi familii şi chiar între nervi diferiţi la acelaşi pacient. CMAP sunt întotdeauna sever reduse la toate cazurile cu CMTX.

Spre deosebire de majoritatea celorlalte tipuri de HMSN, mulţi din pacienţii cu CMTX prezintă probe electrofiziologice de implicare minoră şi a SNC. Unii autori descriu o întârziere a componentelor centrale ale potenţialelor evocate acustic (AEP) sau chiar surditate. Modificările potenţialelor evocate vizual (VEP) sunt foarte rare. La examinările RMN nu au fost descrise leziuni cerebrale vizibile.

Caracterele morfopatologice în nervii periferici sunt: alterări ale mielinei paranodale şi semne de leziune axonală.

CMTX a fost cartografiată pe braţul lung proximal al cromozomului X în 1985. Mutaţiile cauzale de la nivelul genei GJB1 au fost identificate în 1993. De atunci au fost găsite mai mult de 230 mutaţii diferite în toate porţiunile genei GJB1.

GJB1 aparţine familiei proteinelor intervalului de joncţiune. Ea este exprimată în diverse ţesuturi, inclusiv în sistemul nervos periferic şi central, făcând astfel plauzibilă implicarea SNC, anterior pomenită.

Proteina Connexina 32 formează hexameri cu un por central, denumiţi connexoni. Între connexonii aflaţi pe membrane opuse se formează canale. În celulele Schwann connexina 32 este exprimată în regiunea paranodală. Connexonii permit un transport rapid al substanţelor cu greutate moleculară mică din zona adaxonală spre lamelele externe ale mielinei. Connexina 32 formează patru domenii transmembranare, două bucle extracelulare şi o porţiune intracelulară. Cel de al doilea domeniu transmembranar joacă un rol important în captarea voltaj-dependentă a connexonilor (prin modificări de voltaj al permeabilităţii lor). Mutaţiile de la nivelul GJB1 pot avea o serie de consecinţe funcţionale diferite:

- afectarea transportului proteinei GJB1 de la reticulul endoplasmatic la citoplasmă;
- formarea unor canale non-funcţionale;
- formarea unor canale funcţionale, dar cu proprietăţi anormale (ex. voltaj captare sau sensibilitate la pH);
- mutaţii cu consecinţe funcţionale necunoscute.

La şoarecii deficienţi în GJB1 mielina periferică se dezvoltă normal pe durata primelor săptămâni. Dar şoarecele de

4 luni prezintă o neuropatie uşoară care se aseamănă histologic cu modificările observate la pacienţii cu CMTX.

Două modele murine transgenice, cu mutaţii punctuale în transgenă, prezintă caracteristici histologice similare.

4. Sindromul Déjerine-Sottas (DSS)

În 1893 Déjerine şi Sottas au descris un pacient cu o neuropatie periferică foarte severă, dar ai cărui părinţi nu erau afectaţi de boală. De atunci DSS a fost, de mai multe ori, redescrisă, controversată, dezaprobată şi redescoperită. Cu toate că astăzi ştim că DSS nu este o entitate genetică distinctă, termenul rămâne folositor pentru a descrie o neuropatie periferică severă cu debut precoce şi mNCV extrem de reduse, SNAP de obicei absente şi o demielinizare pronunţată la biopsia de nerv sural.

Modul de transmitere poate fi autosomal dominant sau recesiv. La mulţi pacienţi cu un mod recesiv de transmisie au fost identificate mutaţii dominante de novo. Până în prezent au fost găsite mutaţii cauzale dominante şi/sau recesive în PMP22, MPZ, EGR2 şi PRX. Din această cauză, toţi pacienţii cu DSS şi defecte genetice cunoscute pot fi clasificaţi, de asemenea, ca CMT1 sau CMT4.

Un locus DSS distinct, cu o transmisie probabil autosomal recesivă şi defect genetic necunoscut a fost cartografiată la cromozomul 8q23-23. Acest locus nu a fost niciodată replicat, la nici o altă familie.

5. Hipomielinizarea congenitală (CH)

Termenul de CH descrie o tulburare congenitală severă de mielinizare, transmisă autosomal dominant sau recesiv. Spre deosebire de DSS, nu sunt semne de demielinizare, implicat fiind un defect primar de formare a mielinei. mNCV sunt extrem de reduse sau nu sunt detectabile.

CH nu este o entitate genetică distinctă. Au fost descrise mutaţii în PMP22, MPZ şi EGR2. Pacienţii cu CH sau cu mutaţii cunoscute pot fi caracterizaţi clinic ca CMT1 sau CMT4.

O observaţie de lungă durată a doi copii cu CH provocată de mutaţii anterioare în gena MPZ cu 5, respectiv 9 ani, a demonstrat o ameliorare lentă dar progresivă a funcţiilor lor motorii, fără o îmbunătăţire a mNCV. Din această cauză autorii au postulat că în evoluţia ei CH se ameliorează, în timp ce DSS se agravează.

II. NEUROPATIILE EREDITARE MOTORII DISTALE – HMN DISTALE

Neuropatia motorie cronică

Acesta este un fenotip rar. Prezentarea clinică obişnuită este în întregime similară cu CMT, dar nu există nici o implicare a nervilor senzitivi. Transmisia este autosomal dominantă sau recesivă, severitatea bolii variabilă. Se caracterizează prin pareză distală şi atrofie, fără deficit senzitiv sau simptome autonomice.

Electroneuronografia (ENG) evidenţiază o neuronopatie strict motorie cu predominanţă distală. mNCV şi mai ales SNAP sunt – în contrast cu HMSN – normale. Examenul EMG arată o denervare în muşchii distali. După clasificarea lui Harding, „formele distale" de HNM, denumite şi „forme spinale de CMT", se subdivid în şapte categorii dintre care prezentăm:

HMN2 distală se caracterizează prin transmitere autosomal dominantă, vârsta de debut între 20 şi 40 de ani, cu un tablou clinic de pareză distală lent progresivă şi atrofie, dar cu o speranţă de viaţă normală. Locusul cromozomial a fost cartografiat pe cromozomul 12q24 doar pe un larg pedigree belgian cu aceste caractere clinice.

HMN5 distală afectează mai ales membrele superioare şi a fost cartografiată pe cromozomul 7p. Pe acelaşi locus apare şi CMT2D tot cu o implicare mai ales brahială, cartografiat la o familie din Mongolia.

HMN7 distală prezintă caracterele tipice de HNM distală, dar, în plus, pacienţii suferă de o paralizie a corzilor vocale. Vârsta de debut este în cea de a doua decadă şi s-a cartografiat un locus pe cromozomul 2q14.

O formă autosomal recesivă de HNM distală a fost localizată pe cromozomul 9p. Această boală debutează de obicei în prima decadă de viaţă, iar pacienţii prezintă şi semne de afectare piramidală, pe lângă deficitul distal şi atrofie. Deocamdată boala a fost identificată doar la şapte familii consanguine iordaniene, care trăiesc aproape de oraşul Jerash.

HMN6 distală mai este denumită „atrofia musculară spinală cu detresă respiratorie" (SMARD). Este transmisă autosomal recesiv. A fost cartografiată pe cromozomul 11q13-21, iar mutaţiile cauzale au fost identificate pe gena IGHMBP2 (gena proteinei 2 de legare a imunoglobulinei).

Boala se prezintă clinic în timpul copilăriei cu o paralizie a diafragmului şi, ulterior, o slăbire în forţă musculară distală simetrică.

Defectul genetic a fost identificat iniţial la şoarece, în 1998, iar apoi la om pe gena IGHMBP2. Aceasta are şapte proprietăţi de helicase presupuse (Helicasele sunt enzime care joacă un rol în desfăşurarea ADN) şi este implicată în comutarea claselor de imunoglobuline. Funcţia exactă a IGHMBP2 şi patomecanismul HMN6 distale rămân de elucidat.

Neuropatia senzitivă cronică

Acest fenotip este mai puţin frecvent şi heterogen. El poate fi subdivizat, la rândul lui, în funcţie de prezentarea clinică a bolii, care reflectă tipul de fibre implicate:

- implicarea preferenţială şi precoce a fibrelor mici;
- neuropatie sau neuronopatie senzitivă pură;
- neuropatie dureroasă.

A. Polineuropatii cronice cu implicare precoce a fibrelor mici

În CMT implicarea motorie domină tabloul chimic aproape invariabil, astfel încât simptomele senzitive sunt, de obicei, cu mult mai puţin evidente. Atunci când se petrece opusul acestei situaţii – cel puţin în fazele precoce de boală – iar pacienţii prezintă un deficit al senzaţiilor termice şi dureroase, trebuie luate în considerare alte diagnostice.

■ *Polineuropatia familială amiloidă (FAP)*

Ea este o formă tipică de neuropatie de fibre mici. Primele sunt implicate fibrele nemielinizate şi fibrele mici,

mielinizate. De altfel, o serie din simptomele precoce ale FAP reflectă disfuncţia sistemului autonomic cu: impotenţă, hipotensiune posturală şi anomalii pupilare. Pacienţii pot acuza şi simptome senzitive pozitive ca parestezii şi durere neuropatică. Un sindrom de tunel carpian se poate adăuga simptomatologiei. Pierderea în greutate, anomaliile gastrointestinale, cu alternanţă între constipaţie şi diaree, reprezintă alte aspecte tipice pe măsură ce boala se înrăutăţeşte.

Implicarea motorie devine rapid evidentă şi invalidantă, cu slăbire în forţa musculară care, pornind de la segmentele distale, le cuprinde şi pe cele proximale. Disfagia şi disartria datorate implicării bulbare vor apărea târziu.

Vârsta de debut este foarte variabilă. Progresia este mult mai rapidă decât în CMT şi durata bolii până la deces se întinde de obicei între 7 şi 15 ani.

Boala este transmisă ca un caracter autosomal dominant. Oricum, penetranţa este incompletă şi, după cum s-a menţionat, istoricul familial poate, uneori, să conducă la erori diagnostice.

Au fost descrise mai multe boli diferite care produc mutaţii în gena transtiretinei (TTR) de pe cromozomul 18q11.2-q12.1. Cea mai frecventă mutaţie din FAP este Val 30 Met.

Transtiretina este o proteină de transport care vehiculează tiroxina şi retinolul şi este una din proteinele care constituie peak-ul electroforetic de pre-albumine. În forma sa mutantă, devine instabilă şi precipită sub formă de amiloid, având diferite localizări, contând atât pentru neuropatie cât şi pentru implicarea altor organe. Amiloidul se poate acumula:

a. în inimă – producând o cardiomiopatie cu aritmii, insuficienţă cardiacă congestivă , hipertrofie a septului interventricular, moarte subită;
b. în rinichi, producând un sindrom nefrotic;
d. rareori la nivelul leptomeningelui, producând hemoragie subarahnoidiană, crize cerebrale şi hidrocefalie.

De fapt, cu toate că TTR este produsă de ficat, o mică cantitate este sintetizată de celulele epiteliale ale plexului coroid.

Transplantul hepatic ortotopic (LT) reprezintă singurul tratament disponibil în mod curent. LT opreşte sau chiar îmbunătăţeşte disfuncţia autonomică şi neuropatia senzitivă, iar nivelurile anormale de TTR descresc după LT. Totuşi procedeul deţine încă o mortalitate şi morbiditate semnificativă, fiind necesară o selecţie atentă a candidaţilor. Prognosticul este mai bun atunci când LT se efectuează la pacienţii mai tineri sau mai devreme în cursul bolii. Există deja date după care prognosticul post-transplant diferă în funcţie de mutaţiile de la nivelul TTR.

Diagnosticul de FAP poate fi dificil atunci când istoricul familial este negativ şi în stadiile precoce de boală. Semnele autonomice pot fi supraestimate şi adesea se pune diagnosticul eronat de neuropatie cronică axonală idiopatică. Demonstrarea depozitelor tisulare de amiloid este un mod direct de a face diagnosticul. Oricum, trebuie efectuate coloraţii speciale pentru amiloid. Cea mai mare probabilitate de identificare a amiloidului este obţinută prin biopsia de nerv din grăsimea subcutanată abdominală, din mucoasa rectală şi din piele. Biopsia nervoasă arată, de asemenea, o dispariţie precoce a fibrelor mici, dar, pe măsură ce boala progresează, toate tipurile de fibre sunt implicate. Amiloidul se acumulează în mod preferenţial în jurul vaselor din endoneurium.

Diagnosticul poate fi ajutat şi prin probe extra-nervoase. Astfel sunt testele complementare: examinarea la iluminarea cu fantă pentru opacităţile vitroase, EKG şi ecografia pentru tulburările de ritm şi îngroşarea septumului interventricular sau probele funcţionale renale.

Depunerile de amiloid pot provoca, de asemenea, o distrofie corneeană lăptoasă care duce la opacifierea corneeană urmată adesea de o neuropatie craniană cu slăbirea forţei musculare la nivelul feţei, semne de afectare bulbară, o neuropatie uşor generalizată şi modificări cutanate. Aceasta reprezintă o afecţiune diferită, rară, datorată unor mutaţii în gena gelsolinei de pe cromozomul 9q34 şi a fost raportată la familii finlandeze.

Pentru neuropatia amiloidă descrisă la o familie în 1968 de Van Allen et al., s-a dovedit responsabilă o mutaţie a apolipoproteinei A-I.

B. Neuropatia – neuronopatia senzitivă cronică

Fenotipul neuropatiei senzitive cronice este rar în cadrul neuropatiilor ereditare, fiind mai frecvent asociat cu implicarea altor fibre ale sistemului nervos, cum se întâmplă în: ataxia Friedreich, bolile spino-cerebeloase, deficienţa în vitamina E, abetalipoproteinemia, sindromul de Neuropatie cu Ataxie şi Retinită Pigmentară (NARP). În aceste cazuri, el reflectă în mod obişnuit implicarea ganglionilor rădăcinilor dorsale (DRG) fiind astfel o ganglionopatie senzitivă.

III. NEUROPATIILE EREDITARE SENZITIVE ŞI AUTONOMICE (HSAN)

Un pacient adult cu o neuropatie senzitivă pură este cel mai probabil afectat de o Neuropatie Ereditară Senzitivă şi Autonomică (HSAN). Acest grup de neuropatii rare se clasifică în general după pattern-ul transmisiei genetice, vârsta de debut şi clasa fibrelor implicate.

Clasificarea acceptată actual este cea efectuată de Dyck care a devizat HSAN în cinci subgrupe.

Simptomele clinice ale HSAN3 şi HSAN4 sunt foarte complexe şi descrierea lor clinică exactă depăşeşte scopul nostru actual.

- *HSAN1 – cauzată de mutaţii în gena serinpalmitoiltransferazei 1 (SPTLC1)*

Ea este cea mai frecventa subformă de HSAN. Vârsta de debut este în jur de 20 de ani. Caracterele ei definitorii sunt durerile lancinante în porţiunile distale ale mâinilor şi picioarelor, ulceraţii distale indolore şi un deficit senzitiv sever, mai pronunţat distal, care afectează mai ales senzaţiile dureroase şi termice. Pacienţii acuză adesea descărcări dureroase.

Pes cavus şi artropatia de tip Charcot sunt frecvent prezente uneori putându-se observa şi o implicare motorie uşoară. A fost raportată şi surditatea. Electrofiziologia demonstrează absenţa potenţialelor senzitive de acţiune.

Debutul bolii este la vârsta juvenilă sau adultă, iar evoluţia este foarte lent progresivă.

Biopsia de nerv sural arată o pierdere axonală care interesează toate calibrele fibrelor, dar fibrele subţiri par mai puţin lezate.

HSAN1 este produsă de mutaţiile punctuale în gena serin-palmitoil-transferaza 1 (SPTLC1) de pe cromozomul 9q22.1-22.3.

SPTLC1 este o enzimă-cheie în sinteza sfingolipidelor. Limfoblaştii pacienţilor cu HSAN1 prezintă concentraţii crescute de glucozil-ceramidă, un produs final al acestei reacţii. Nivelurile crescute de glucozil-ceramidă sunt capabile să inducă apoptoza şi joacă un rol important în moartea celulară masivă care se produce în timpul închiderii tubului neural. Într-un mod similar, glucozil-ceramida poate conduce la moarte celulară neurală şi, în acest mod, poate determina HSAN1.

- *HSAN2 se transmite ca un caracter autosomal recesiv, având un debut infantil. Ea nu a fost încă cartografiată cromozomial. Boala se caracterizează printr-o pierdere mai generalizată a senzaţiilor superficiale şi profunde, cu ulceraţii, acromutilare şi o reducere a transpiraţiei.*
- *HSAN3 – cauzată de mutaţiile în gena inhibitoare a polipeptidului cu lanţ uşor kappa (IKBKAP).*

HSAN3 se mai numeşte Disautonomia familială sau Sindromul Riley-Day. Ea este o boală autosomal recesivă care afectează evreii Ashkenazi. Boala afectează neuronii autonomici periferici şi neuronii senzitivi, dar şi neuronii motori.

Debutul este la nou-născuţi, care prezintă rapid probleme de alimentaţie şi simptome autonomice: un control neadecvat al temperaturii corporale, hipertensiune arterială, transpiraţie excesivă sau tulburări de secreţie lacrimală. Deficitele senzitive, care afectează mai ales senzaţiile dureroase şi de temperatură, vor apărea mai târziu.

MNCV sunt diminuate, iar amplitudinea CMAP scăzută.

HSAN3 a fost cartografiată pe cromozomul 9q31. Peste 80% din pacienţii cu HSAN3 prezintă alele care îşi împart regiunea candidată şi sunt afectate de acelaşi locus de mutaţie de pe gena IKBKAP.

Gena IKBKAP codează pentru proteina IKAP, care se presupune că joacă un rol important în controlul transcripţiei. Funcţia exactă a genei şi patomecanismul HSAN3 rămân încă să fie elucidate.

- *HSAN4 şi 5 – cauzate de mutaţii în gena tirozin-kinazei 1a receptorului neutrofinei (NTRK 1)*

HSAN4 – numită de asemenea CIPA (Insensibilitatea Congenitală la Durere şi Anhidroză) şi HSAN 5 sunt similare din punct de vedere clinic, reprezentând boli autosomal recesive rare.

HSAN4 este caracterizată clinic printr-un debut extrem de precoce, cu febră recurentă inexplicabilă, anhidroză, absenţa reacţiilor la stimulii nociceptivi, comportament auto-mutilant şi retardare mentală.

HSAN5 prezintă un tablou clinic similar, dar unele simptome sunt mai puţin severe.

Histologia nervilor periferici prezintă o pierdere aproape completă a fibrelor nemielinizate în HSAN 4, în timp ce la HSAN5 fibrele mici mielinizate sunt pierdute în mod selectiv, iar fibrele nemielinizate sunt bine păstrate. Ambele boli sunt produse de mutaţiile în gena NTRK1. Şoarecele deficient NTRK1 se aseamănă cu pacienţii umani cu HSAN4.

NTRK1 este un receptor de tirozin-kinază care este activat de factorul de creştere nervoasă (NGF) ducând la o homodimerizare, autofosforilare şi fosforilare a substratului pe calea semnalelor NGF. Unele mutaţii asociate cu HSAN4 produc o alterare a autofosforilării. Pentru o mutaţie a genei NTRK1 (Gly 571 Arg) s-a constatat că forma mutantă nu poate fi activată de NGF.

C. Neuropatia dureroasă – Boala Fabry

Simptomele senzitive pozitive sunt rareori observate în CMT. Paresteziile şi durerea sunt frecvente în neuropatia amiloidă şi în HSAN1. Descărcările dureroase şi durerea lancinantă sunt observate în mod tipic într-o altă neuropatie ereditară – în boala Fabry.

Boala Fabry este o boală x-linkată datorată unor mutaţii la nivelul genei alfa-galactozidazei A (GLA) de pe cromozomul X_q22: deficitul activităţii enzimatice va duce la acumularea de ceramide în diferite ţesuturi.

Acumularea în DRG şi celulele ganglionare autonomice este responsabilă de o neuropatie senzitivă şi autonomică caracterizată prin: episoade de dureri distale extraordinar de intense în membre cu acroparestezii (care pot fi legate de exerciţiul fizic şi însoţite de febră), dureri viscerale, hipohidroză, scăderea lacrimaţiei şi salivaţiei, alterarea motilităţii enterice.

Pacienţii hemizigoţi masculini dezvoltă de obicei întregul tablou clinic, datorită unei depuneri masive de ceramidă (mai ales în celulele endoteliale şi ale muşchilor netezi din vasele sanguine) cu implicarea mai multor organe:

a. tegumentele – cu angiokeratomă corporală difuză;
b. cordul – cu modificări electrocardiografice, intoleranţă la efortul fizic, angină, cardiomiopatie hipertrofică;
c. rinichiul – cu proteinurie care progresează spre insuficienţă renală;
d. tractul respirator – cu obstrucţia căilor aeriene ce pare să rezulte din îngustarea lumenului prin acumulare de glico-sfingolipide;
e. ochiul – cu opacităţi corneene şi cataractă capsulară posterioară;
f. creierul – cu boală cerebrovasculară.

Biopsia nervoasă arată o pierdere a fibrelor mici mielinizate şi nemielinizate. Depozitele de glico-sfingolipide apar sub formă de incluziuni lizozomale cu o configuraţie lamelară concentrică la electronomicroscopie.

Diagnosticul nu este dificil atunci când întregul tablou clinic este evident. Totuşi, el devine dificil în stadiile precoce şi la cazurile heterozigote feminine, care pot manifesta boala doar printr-o neuropatie dureroasă, variabil asociată cu alte semne clinice estompate, cum ar fi: disfuncţii cardiace şi renale, opacităţi corneene, uneori boală cerebrovasculară, care pot fi trecute cu vederea sau considerate ca nefiind legate de boală. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea scăderii activităţii alfa-galactozidazei A în leucocite sau fibroblaste, dar acest lucru nu este întot-

deauna evident la cazurile de femei purtătoare. Biopsia cutanată poate face dovada incluziunilor tipice, iar imageria RMN poate evidenţia prezenţa unor leziuni focale hiperintense legate de boala vasculară.

În mod normal, diagnosticul se bazează, de asemenea, pe screening-ul pentru evidenţierea mutaţiilor genei GLA.

Din punct de vedere terapeutic, recent a devenit posibil un tratament de substituţie enzimatică (cu administrare intravenoasă de alfa-galactozidază A – AGALSIDASE ALFA –TKT Europe-5S AB Suedia-USA), care pare sigur şi eficient pentru pacienţii bărbaţi afectaţi. Este în dezvoltare şi o terapie genică cu agenţi de tratament al tulburărilor de stocare a glico-sfingolipidelor.

D. Neuropatia pseudo-siringomielică – Boala Tangier

O neuropatie progresivă sau recurentă, cu pierderea senzaţiilor termice şi dureroase, care cuprinde porţiunile distale ale membrelor (asemănător cu siringomielia), se observă în foarte rara boală Tangier.

Dermatoamele craniale, cervicale şi brahiale sunt implicate în mod preferenţial. Se pot asocia: o diplegie facială, flaciditate şi scădere în forţă musculară a membrelor superioare, mai ales a muşchilor mâinii. În alte cazuri, boala Tangier se prezintă ca o polineuropatie senzori-motorie lent progresivă. Debutul se poate instala în cursul copilăriei sau al vârstei adulte.

Transmisia bolii este autosomal recesivă. Pacienţii homozigoţi prezintă o acumulare de esteri de colesteril în macrofage, care determină o mărire în dimensiuni a ficatului, splinei, ganglionilor limfatici şi amigdalelor. Acestea apar în mod caracteristic de culoare portocalie şi foarte mărite, aspect ce poate reprezenta o cheie pentru diagnostic. Opacifierea corneeană poate determina o alterare vizuală. Afectarea arterială coronariană precoce reprezintă o altă caracteristică a bolii Tangier. Screening-ul de laborator arată o reducere a nivelului colesterolului total şi o concentraţie foarte scăzută de HDL.

Biopsia nervoasă evidenţiază o stocare de lipide la nivelul celulelor Schwann şi al celulelor interstiţiale şi o reducere preferenţială a fibrelor mici mielinizate şi nemielinizate.

Boala Tangier s-a stabilit recent că este datorată unor mutaţii în gena casetei de transport 1 legată de ATP (ABC 1) de pe cromozomul 9q22-q31.

E. Neuropatia generalizată acută. Neuropatia porfirică

Polineuropatia acută rapid progresivă spre tetraplegie şi cu implicarea nervilor cranieni este datorată, în general, sindromului disimun Guillain-Barré (GBS). Totuşi, diagnosticul de neuropatie porfirică trebuie întotdeauna luat în considerare, mai ales când examenul electrofiziologic arată prezenţa unei neuropatii axonale, mai degrabă decât demielinizante, şi când durerea abdominală şi semnele de encefalopatie preced sau însoţesc neuropatia.

Cu toate că porfiriile sunt afecţiuni rare, ele trebuie avute în vedere, deoarece reprezintă boli cu potenţial de tratament pe viaţă, ce pot fi însă tratate şi prevenite. Manifestările neurologice sunt observate aproape exclusiv în porfiriile hepatice, mai ales în Porfiria Acută Intermitentă (AIP, defectivă în deaminaza porfobilinogenului) şi mai puţin frecvent în Coproporfiria Ereditară (HC, defectivă în coproporfirinogen oxidază), în Porfiria Variegate (VP, defectivă în protoporfirinogen oxidază) şi în Porfiria Doss (cu deficit în dehidraza acidului aminolevulinic).

Porfiriile sunt transmise autosomal dominant şi sunt latente până când un atac acut (care apare doar la o minoritate a purtătorilor de boală) nu este precipitat de unii factori de mediu, cum sunt: infecţii, operaţii chirurgicale, droguri, modificări metabolice (dietă săracă în calorii, inaniţie) sau hormonale (faza menstruală luteală, sarcina). Atacurile apar după pubertate şi sunt mult mai frecvente la femei.

Primele simptome sunt durerile abdominale colicative, constipaţia şi tahicardia, ducând adesea la un tratament nepotrivit cu sedative şi chiar la chirurgia abdominală, care pot ulterior să înrăutăţească atacul. Implicarea sistemului nervos central provoacă agitaţie, care poate progresa până la o adevărată psihoză, crize comiţiale şi chiar comă. Hiponatriemia datorată unei secreţii inadecvate de ADH reprezintă o altă complicaţie posibilă.

Neuropatia se dezvoltă în câteva zile, fiind foarte asemănătoare cu GBS, din cauza durerilor lombare, deficitului motor rapid progresiv proximal şi distal, simptomelor senzitive uşoare, implicării frecvente a nervilor cranieni cu slăbire în forţă musculară facială şi bulbară (şi chiar pareză de oculomotori). Poate să apară şi o paralizie respiratorie. Supraactivitatea autonomică simpatetică produce, de asemenea, midriază, hipertensiune şi disfuncţie micţională.

Următoarele elemente sunt de ajutor în diferenţierea neuropatiei porfirice faţă de GBS: paralizia cu caracter ascendent, pierderea precoce a reflexelor tendinoase profunde şi creşterea marcată a proteinelor în LCR – sunt rareori observate în porfirii; evidenţierea la ENG a unei neuropatii axonale, un istoric de modificări de culoare urinară (datorată polimerizării porfobilinogenului în porfirine şi alţi pigmenţi), fotosensibilitatea (observată în HC şi VP şi datorată acumulării porfirinei în tegumente) – sugerează porfiria.

Diagnosticul diferenţial cuprinde mai ales intoxicaţiile posibile cu metale. Diagnosticul pozitiv se bazează pe demonstrarea nivelurilor crescute de acid aminolevulinic în urină şi a porfirinelor urinare şi fecale în timpul atacurilor acute; în fazele latente, totuşi, porfirinele urinare şi fecale pot fi normale.

Fiecare tip de porfirie prezintă un pattern specific de excreţie a metaboliţilor de hem. Demonstrarea unei scăderi a activităţii enzimatice (de exemplu: a deaminazei porfobilinogenului în eritrocite la pacienţii cu AIP) face posibilă stabilirea unui diagnostic corect.

În AIP au fost raportate mai multe mutaţii diferite în gena deaminazei porfobilinogenului.

Prevenirea atacurilor de boală necesită evitarea anumitor medicamente (inclusiv a majorităţii preparatelor antiepileptice), urmarea unei diete calorice specifice şi, la femeile cu atacuri legate de menstră, administrarea de analogi de hormoni luteinizanţi – releasing hormone.

În timpul atacurilor acute, administrarea intravenoasă de glucoză (până la 300 g/zi şi hem arginat (în general 3 mg/kg/zi timp de 4 zile) inversează anomaliile biochimice şi, dacă sunt administrate precoce, chiar simptomatologia bolii.

F. Polineuropatia recurentă generalizată – Boala Refsum

Boala Refsum este o polineuropatie senzori-motorie generalizată, cu o evoluţie recurent-remisivă sau progresivă. Ea este o boală rară, recesivă, asociată cu mutaţii în gena fitanoil-CoAa-hidroxilaza de pe cromozomul 10 pter-p.11.2, care provoacă o degradare nepereche a ramurilor lanţului de acizi graşi şi o acumulare tisulară de acid fitanic.

Neuropatia este de tip demielinizant – după cum demonstrează studiul NCV şi biopsia nervoasă, care pun în evidenţă o neuropatie hipertrofică cu formare de bulbi de ceapă. Pe parcursul evoluţiei bolii pot apărea agravări bruşte; neuropatia poate fi episodică în stadiile iniţiale. În general, evoluţia polineuropatiei este progresivă, pes cavus este prezent în mod curent, iar examinarea LCR arată o creştere a concentraţiei proteinelor. Din acest motiv, boala Refsum poate fi confundată cu CMT1. Totuşi, în mod constant, în boala Refsum este prezentă retinita pigmentară cu hemeralopie şi ataxia cerebeloasă, mai ales în stadiile tardive.

Alte caractere ale bolii cuprind :

1. implicarea nervilor cranieni cu surditate neurosenzorială, anosomie, anomalii pupilare;
2. cardiopatie cu anomalii EKG, cardiomegalie;
3. alte malformaţii scheletice, adică scurtări ale elongării simetrice ale oaselor metatarsiene (mai ales III şi IV), ale metacarpului sau degetelor;
4. modificări tegumentare: de la o piele uscată la o adevărată ichtioză.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea unor niveluri plasmatice crescute de acid fitanic.

Tratamentul constă în primul rând în limitarea ingestiei de acid fitanic şi de fitol liber, care sunt conţinute mai ales în produsele zilnice, grăsimea şi carnea de rumegătoare.

Plasmafereza, care este capabilă să reducă nivelul de acid fitanic, poate fi, de asemenea, utilizată ca un tratament de cursă lungă şi este utilă în special în timpul recurenţelor acute, care pot apărea spontan sau după un stress, o pierdere în greutatea corporală, o boală concurentă sau graviditate.

Actualmente, cercetarea este focalizată pe posibilitatea de salvare a enzimei mutante pe calea suplimentării dietei cu aminoacizi adecvaţi.

Recent, heterogenicitatea bolii Refsum a devenit evidentă, fiind demonstrate mutaţii în gena factorului 7 a biogenezei peroxizomului (PEX 7), la un subset de pacienţi.

IV. NEUROPATII EREDITARE RECURENTE FOCALE

Grupul neuropatiilor ereditare recurente focale cuprinde doar două boli: neuropatia ereditară cu predispoziţie la paralizii de presiune (HNPP) şi amiotrofia nevralgică ereditară (HNA). Amândouă se disting prin leziuni nervoase periferice focale, cu pareze şi deficit senzitiv.

1. **Neuropatia ereditară cu predispoziţie la paralizii de presiune (HNNP)** – cauzată de o deleţie sau mutaţie punctuală care afectează gena 22 a proteinei mielinice periferice (PMP22) – sau Neuropatia tomaculară.

Prezentarea clinică obişnuită a neuropatiei tomaculare este sub forma unei mononeuropatii acute nedureroase sau a unei plexopatii brahiale. Ea este o boală autosomal dominantă, caracterizată prin sensibilitatea anormală a nervilor la compresiune. Se manifestă de obicei între vârsta de 20 şi 40 de ani. După o traumă minimală sau o compresiune, pacienţii suferă de leziuni nervoase periferice focale nedureroase, care sunt localizate mai ales în locurile în care nervii sunt expuşi la presiune (ex.: şanţul ulnar, capul fibulei etc.) sau la nivelul situsurilor fiziologice de entrapment, cum este tunelul carpian. Simptomele se vor ameliora după zile sau luni de evoluţie.

Episoadele de neuropatie focală sunt în mod tipic nedureroase şi tranzitorii, dar pot fi recurente, apărând după traumatisme sau compresiuni banale, uneori chiar fără un factor cauzal evident. Nervii ulnari, radiali şi peroneali, ca şi plexul brahial reprezintă segmentele nervoase cel mai frecvent afectate. O acuză tipică sunt şi paresteziile de compresiune. Pes cavus este observat la mai mult de o treime din cazuri.

Expresia bolii variază considerabil: unii subiecţi sunt asimptomatici şi prezintă doar semne minimale la examenul clinic, în timp ce alţi pacienţi pot dezvolta o neuropatie generalizată, mimând boala CMT.

Studiile electrofiziologice demonstrează anomalii de conducere nervoasă, care pot fi uşoare sau difuze dar, în mod tipic, sunt neomogene, asimetrice şi întotdeauna mai evidente la locurile obişnuite de entrapment.

Biopsia nervoasă relevă îngroşările focale mielinice caracteristice (tomacule) în mai multe fibre şi semne de de- şi remielinizare.

HNPP se asociază cu deleţii ale aceleiaşi regiuni cromozomiale 17 p11.2 care este duplicată în CMT1A şi corespunde genei PMP22. Rareori deleţia nu este găsită, dar în câteva cazuri au fost demonstrate micromutaţii în PMP22.

Astfel, toţi pacienţii cu mononeuropatie acută nedureroasă, cu plexopatie brahială, mononeuropatie multiplă şi chiar cei cu neuropatie cronică asimetrică de etiologie necunoscută, mai ales dacă sunt tineri, trebuie să fie consideraţi ca potenţial afectaţi de HNPP. Din această cauză, trebuie să fie efectuate examinările electrofiziologice pentru evidenţierea unor compresiuni multiple şi dacă sunt găsite, pacienţii trebuie supuşi unor analize ADN.

La fel ca în CMT, istoricul familial al pacienţilor cu HNPP poate adesea să fie aparent neremarcabil. De aceea trebuie efectuate examinările clinice electrofiziologice şi moleculare la toţi membrii familiilor cu risc, pentru identificarea naturii familiale a bolii.

2. Amiotrofia nevralgică ereditară (HNA)

Manifestarea clinică caracteristică a HNA este neuropatia dureroasă de plex brahial. HNA este o formă familială de neuropatie focală recurentă transmisă autosomal dominant cu mare penetranţă, cu vârsta de debut situată de obicei între prima şi a treia decadă, caracterizată prin episoade repetitive de plexopatie brahială acută, cu deficit motor şi atrofie, uneori cu tulburări senzitive şi precedată de dureri severe.

La câteva zile sau săptămâni după un eveniment trigger, pacienţii prezintă, în mod tipic, o durere intensă în umărul sau braţul afectat. La fel ca în sindromul Parsonage-Turner sporadic, episoadele de boală pot fi declanşate de sarcină, naştere, infecţii sau imunizare, de

afecţiunile flu-like care implică tractul respirator sau de mişcări neobişnuit de energice ale membrului superior. În câteva zile apar paralizii ale muşchilor centurii scapulare şi ale membrului superior, ale antebraţului şi mâinii. La foarte puţine cazuri, episoadele acute pot implica selectiv şi nervii cranieni sau un membru inferior.

La majoritatea cazurilor durerea descreşte în câteva săptămâni, în timp ce parezele se recuperează în săptămâni până la doi ani. Unii pacienţi prezintă un deficit neurologic rezidual între atacurile singulare.

La subiecţii afectaţi au fost raportate o serie de caractere dismorfe, în special hipotelorism cu/sau epicant şi blefarofimoză, pliuri tegumentare neobişnuite şi cute ale cefei.

Examenul EMG şi biopsia nervoasă nu sunt consistente pentru evidenţierea unei neuropatii generalizate.

Locusul HNA a fost cartografiat pe cromozomul 17q25. Defectul genetic subjacent urmează să fie identificat. A fost descris şi un tip diferit clinic de boală, cu simptome continue, fluctuante. Una din aceste familii nu s-a putut cartografia la cromozomul 17q. Foarte recent, heterogenicitatea genetică a HNA a fost demonstrată la alte patru familii.

V. NEUROPATII GENETICE RARE

Neuropatiile periferice pot constitui o manifestare a unor boli rare sau uneori a unor boli neurologice foarte complexe.

Neuropatia periferică a fost raportată ca manifestarea clinică a unei Leucodistrofii Krabbe cu debut tardiv.

Neuropatia periferică caracterizează şi alte leucodistrofii (LD): LD metacromatică, adrenoleucodistrofia – adrenomieloneuropatia şi, de asemenea, unele cazuri de boală Pelizaeus – Merzbacher asociate cu unele mutaţii ale proteinei proteolipidice (în special mutaţiile care implică, de asemenea, izoforma DM 20).

O neuropatie senzori-motorie cu debut la adult, cu niveluri crescute de acid pristanic, a fost asociată cu mutaţiile genei care incodează peroxizomal alfa-metilacil-CoA racemaza.

Între citopatiile mitocondriale neurologice la copii, sindromul NARP (Neuropatia cu ataxie şi retinită pigmentară) se caracterizează printr-o neuropatie senzorială, iar MNGIE (Encefalopatia Mio-Neuro-GastroIntestinală) printr-o neuropatie periferică cu pseudo-obstrucţii enterice frecvente (împreună cu o leucoencefalopatie difuză şi o miopatie).

Boala Madelung combină multiple lipomatoze simetrice cu o neuropatie periferică; alte semne neurologice pot fi, de asemenea, prezente, iar în unele cazuri au fost identificate mutaţii mtDNA.

Boala cu corpi poliglucozanici se caracterizează prin implicarea sistemului nervos central şi periferic, cu semne piramidale, afectare cognitivă, tulburări urinare şi polineuropatie: biopsia nervoasă poate fi foarte utilă pentru demonstrarea corpilor poliglucozanici.

Boala Chedjack-Higashi este o boală rară, letală, caracterizată prin defecte imunologice severe, pigmentaţie redusă şi manifestări limfoproliferative. O parte din pacienţi au un fenotip mai blând şi la vârsta adultă dezvoltă o disfuncţie neurologică progresivă care cuprinde şi o polineuropatie.

VI. NEUROPATIA AXONALĂ GIGANTĂ – CAUZATĂ PRIN MUTAŢII ÎN GENA GIGAXONINĂ (GAN)

GAN este o boală neurologică autosomal recesivă, care afectează atât sistemul nervos periferic (SNP), cât şi sistemul nervos central (SNC). Ea se manifestă de obicei în copilărie, printr-o retardare a dezvoltării psihomotorii.

Copiii dezvoltă o neuropatie periferică axonală progresivă, cu ataxie, disartrie, nistagmus şi dementă.

Examenul EEG este adesea anormal, iar imageria RMN cerebrală arată o tulburare a formării mielinei în SNC.

Caracteristică pentru pacienţi şi importantă pentru diagnostic este prezenţa părului blond cârlionţat şi mat, care nu se aseamănă cu părul părinţilor sănătoşi.

Prognosticul este rezervat. Majoritatea pacienţilor sunt imobilizaţi în scaunul rulant în prima sau a doua decadă şi decedează înaintea vârstei de 30 de ani.

Deşi GAN este o boală complexă, ea este discutată în mod tradiţional împreună cu neuropatiile periferice ereditare. Biopsiile nervoase evidenţiază axoni giganţi, cu o creştere mare a neurofilamentelor.

GAN este produsă de mutaţiile din recent identificata genă gigaxonina (GAN) pe cromozomul 16q24. GAN aparţine familiei aşa-numitelor BTB/Kelch proteine. Rudele ei cele mai apropiate sunt proteinele legate de actină ale citoscheletului neuronal. Funcţia exactă şi fiziopatologia gigaxoninei sunt necunoscute.

PROCEDEE DE DIAGNOSTIC ÎN NEUROPATIILE EREDITARE

Dacă diagnosticul de neuropatie ereditară este suspectat pe bazele caracterelor clinice tipice şi/sau a unui istoric familial pozitiv, trebuie să răspundem la următoarele întrebări:

1. *Este boala o neuropatie periferică pură sau pacienţii prezintă şi simptome sau semne adiţionale?*

Prezintă ei şi caractere de implicare a SNC? Dacă simptomele nervos centrale sunt prezente, sau chiar proeminente, un larg spectru de alte boli neurologice trebuie să fie luat în considerare.

2. *Neuropatia implică sistemul motor şi senzitiv (HMSN), este o neuropatie motorie pură (HMN distală) sau o neuropatie predominant senzitivă şi/ sau autonomică (HSAN)?*

Neuropatia cu predispoziţie la paralizii de presiune (HNPP) şi Amiotrofia nevralgică ereditară (HNA) pot adesea să fie diagnosticate doar pe criterii clinice. Cel mai important diagnostic diferenţial al HNA este forma sporadică, cu mult mai frecventă, de amiotrofie nevralgică, adesea manifestându-se ca o plexopatie monofazică. În prezent, aceste boli pot fi diferenţiate doar prin istoricul familial şi prin evoluţia de obicei monofazică a formei sporadice. HNPP se poate prezenta şi cu un tablou clinic CMT1-like.

3. *Ce caractere sunt relevate prin examinările neurofiziologice?*

Valorile mNCV mai mari de 38 m/s argumentează cu tărie împotriva diagnosticului de CMT1, în timp ce valorile sub 38 m/s vin în suport pentru acest diagnostic.

Valorile mNCV intermediare – până la normal sunt adesea găsite la pacienţii cu CMTX cu mutaţii GJB 1 şi la pacienţii cu unele mutaţii MPZ.

Valorile CMAP sunt în mod predominant reduse în CMT2 şi adesea în CMT1, mai ales în nervii cu mNCV foarte scăzute. Pacienţii cu HMN distale au SNAP normale şi, în majoritatea cazurilor, mNCV normale şi CMAP normale, în pofida atrofiilor severe şi a semnelor de denervare în muşchii distali la examinarea EMG cu ac.

4. *Care este modul de transmisie genetică?*

Dacă jumătate din membrii de familie sunt afectaţi pe mai mult de o generaţie, transmisia autosomal dominantă cu penetranţă mare este cea mai plauzibilă, dar transmisia X-cromozomial dominantă poate fi exclusă doar dacă transmisia bărbat-bărbat este prezentă în familie.

În unele familii, la prima vedere, formele CMTX par să fie o boală cromozomială X recesivă, ceea ce înseamnă că membrii de familie feminini nu sunt afectaţi în mod special, dar jumătate din reprezentarea masculină este. O examinare mai atentă, clinică şi electrofiziologică a acestor membri feminini relevă de obicei prezenţa semnelor unei neuropatii subclinice moderate. Sunt părinţii persoanelor afectate sănătoşi?

Dacă un singur copil dintr-o familie de altfel sănătoasă este afectat, trebuie luate în considerare trei posibilităţi:

a. boala nu este transmisibilă;
b. modul de transmitere este autosomal recesiv;
c. boala este produsă de o mutaţie de novo.

Este importantă, de asemenea, căutarea consanguinităţii între părinţi. S-a dovedit că unele cazuri sporadice cu părinţi non-consanguini reprezintă – mult mai probabil – mutaţii de novo decât cazuri cu adevărat recesive. Dimpotrivă, dacă doi sau mai mulţi copii din părinţi sănătoşi sunt singurii membri afectaţi ai familiei, modalitatea autosomal recesivă de transmisie este foarte probabilă.

5. *Imediat ce s-a răspuns la aceste întrebări, trebuie aplicate procedeele de diagnostic genetic şi molecular focalizate.*

Formele autosomal dominante de HMSN sunt cele mai frecvente. Duplicarea CMT1A şi deleţia HNPP acoperă majoritatea pacienţilor cu HMSN. Metodele cantitative PCR fac diagnosticul molecular de duplicaţie/deleţie cu mult mai uşor şi mai puţin costisitor.

Se recomandă ca analizele de duplicaţie/deleţie să fie primele efectuate. Dacă nu se găseşte nici o duplicaţie sau deleţie, se continuă cu analiza secvenţială a genelor GJB1 şi MPZ. Doar dacă transmisia X-cromozomială poate fi exclusă cu certitudine, pe baza unei transmisii bărbat-bărbat, analiza mutaţiei GJB1 poate fi evitată. În unele cazuri severe trebuie secvenţionată, de asemenea, gena EGR 2. În prezent, toate investigaţiile de genetică moleculară sunt efectuabile doar în proiectele de cercetare şi necesită o evaluare clinică intensivă de către specialişti.

REMARCI FINALE

Cu metodele de diagnostic existente actualmente, se poate stabili un diagnostic exact de HMSN în 80-90% din toate cazurile.

Cu toate că până în prezent nu este posibil nici un tratament specific pentru HMSN, cunoştinţele despre un diagnostic genetic exact sunt extrem de utile, atât pentru pacient, cât şi pentru medic. Mulţi pacienţi parcurg o lungă odisee de teste şi consultaţii fără să ajungă la un diagnostic definit. Astfel, incertitudinile diagnostice şi prognostice reprezintă o limită psihologică severă în neuropatiile genetice. Un diagnostic molecular bine definit va rezolva această stare de lucruri.

În majoritatea cazurilor, prognosticul este destul de bun, iar acest aspect favorabil trebuie neapărat discutat cu pacientul. Se pot oferi soluţii valabile, cu respectarea paşilor necesari pentru sfera vieţii private, la fel ca în câmpul ocupaţional. Sfatul genetic îl poate informa pe pacient despre riscul genetic al copiilor săi. În cazuri selecţionate, pot fi făcute teste prenatale şi presimptomatice. Doar pacientul cu un diagnostic molecular exact poate fi tratat adecvat, atunci când un tratament efectiv va deveni disponibil.

Toate aceste aspecte vor ameliora calitatea vieţii, sentimentul de siguranţă şi confort al pacienţilor cu neuropatii periferice ereditare şi vor conduce la o relaţie de mai mare încredere dintre pacient şi medic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abe A, Wild SR, Lee WL, Shayman JA** – Agents for the treatment of glycosphingolipid storage disorders. *Curr Drug Metab*, 2001, 2: 331-338.
2. **Ad hoc Working Group of the Peripheral Nervous System Study Group – Crespi V. Fabrizi GM, Mandich P. Pareyson D, Salvi F, Santoro L, Schenone A, Taroni F**) – Guidelines for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Ital J Neurol Sci*, 1999, 20: 207-2 16.
3. **Adams D** – Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol*, 2001, 248: 647 657.
4. **Anderson KE. Spitz IM, Sassa S, Bardin CW, Kappas A** – Prevention of cyclical attacks of acute intermittent porphyria with a long-acting agonist of luteinizing hormone- releasing hormone. *New Eng J Med*, 1984, 311: 643-645.
5. **Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT** – Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology*, 2000, 54: 40-44.
6. **Ando Y, Tanaka Y, Nakazato M et al** – Change in variant transthyretin levels in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I following liver transplantation. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 211:354-358.
7. **Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM et al** – Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet*, 2002, 30: 2 1-22.
8. **Bejaoui K, Wu C, Scheffler MD et al** – SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. Nat Genet, 2001, 27: 261-262.
9. **Birouk N, Gouider R, Le Guern E et al** – Charcot-Marie-Tooth disease type IA with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*, 1997, 120: 813-823.
10. **Birouk N, LeGuern E, Maisonobe 1 et al** – X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations. Clinical and electrophysiologic study. *Neurology*, 1998, 50: 1074-1082.
11. **Blanch LC, Meaney C, Morris CP** – A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat*, 1996, 8: 38-43.
12. **Bodzioch M, Orso E, Klucken J et al** – The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*, 1999, 22: 347-351.

13. **Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, Lupski JR** – Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet,* 2001, 68: 325-333.
14. **Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA et al** – Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol,* 2002, 51: 190-201.
15. **Bolino A, Muglia M, Conforti FL et al** – Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet,* 2000, 25: 17-19.
16. **Brady RO** – Fabry disease. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF – eds) *Peripheral neuropathy*, 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1169-1178.
17. **Brady RO, Schiffmann R** – Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA*, 2000, 284: 277 1-2775.
18. **Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R** – Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2001, 24 – Suppl 2,: 18-24.
19. **Brett M, Persey MR, Reilly MM et al** – Transthyretin leu I 2pro is associated with systemic, neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. *Brain*, 1999, 122: 183-190.
20. **Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM et al** – Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*, 1999, 22: 336-345.
21. **Brown LK, Miller A, Bhuptani A et al** – Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Resp Crit Care Med*, 1997, 155: 1004-1010.
22. **Chapon F, Latour P. Diraison P. Schaeffer 5, Vandenberghe A** – Axonal phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a mutation in the myelin protein zero gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66: 779-782.
23. **Christodoulou K, Kyriakides 1, Hristova AH et al** – Mapping of a distal form ol spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. *Hum Mol Genet,* 1995, 4: 1629-1632.
24. **Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW. Schiffmann R** – Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology,* 50: 1746-1749.
25. **Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T et al** – The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet,* 2002, 30: 22-25.
26. **Dawkins JL, Hulme Di, Brahmbhatt SB, Auer-Grumbach M, Nicholson GA** – Mutations in SPTLC 1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet,* 2001, 27: 309-312.
27. **De Jonghe P. Timmerman V, Nelis E, Martin J-J, Van Broeckhoven C** – Charcot Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Penph Nerv Syst*, 1997, 2: 370-387.
28. **De Jonghe P. Timmerman V, Ceutenck C et al** – The Thrl24Met mutation in the peripheral myelin protein zero – MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain*, 1999, 122: 28 1-290.
29. **De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E et al** – Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neuro*, 2001, 49: 245-249.
30. **De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S et al** – Homozygous defects in LMNA, encoding Lamin A/C Nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human – Charcot-Marie-Tooth disorder type 2, and mouse. *Am J Hum Genet,* 2002, 70: 726-736.
31. **Dubourg 0, Tardieu S, Birouk N et al** – The frequency of 17p11.2 duplication and Connexin 32 mutations in 282 Charcot-Mane-Tooth families in relation to the mode of inheritance and motor nerve conduction velocity. *Neuromuscul Disord*, 2001, 11: 458-463.
32. **Dubourg 0, Tardieu S. Birouk N et al** – Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooti disease. *Brain*, 2001, 124: 1958-1967.
33. **Dyck PJ** – Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy,* 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1065-1093.
34. **Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA** – Hereditary motor and sensor neuropathies In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy,* 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1094-1136.
35. **Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al** – Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med,* 2001, 345:9-16.
36. **Fabrizi GM, Cavallaro T, Taioli F, Orrico D, Morbin M, Simonati N** – Myelin uncompaction in Charcot-Marie-Tooth neuropathy with a point mutation of peripheral myelin protein-22. *Neurology,* 1999, 53: 846-851.
37. **Fazio R, Nemni R, Quattrini A et al** – Acute presentation of Tangier polyneuropathy: a clinical and morphological study. *Acta Neuropathol*, 1993, (Berl) 86: 90-94.
38. **Ferdinandusse S. Denis S, Clayton PT et al** – Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet,* 2000, 24: 188-191.
39. **Garbern JY, Cambi F, Lewis R et al** – Peripheral neuropathy caused by proteolipid protein gene mutations. *Ann N Y Acad Sci,* 1999, 883: 35 1-365.
40. **Gabreëls-Festen AAWM, Hoogendijk JE, Meijerink PHS et al** – Two divergent types of nerve pathology in patients with different P0 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology,* 1996, 47: 76 1-765.
41. **Germain D, Biasotto M, Tosi M, Meo 1, Kahn A, Poenaru L** – Fluorescence- assisted mismatch analysis – FAMA) for exhaustive screening of the alpha-galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet,* 1996, 98: 7 19-726.
42. **Gibbels E, Schaefer HE, Runne U, Schroder JM, Haupt WF, Assmann G** – Severe polyneuropathy in Tangier disease mimicking syringomyelia or leprosy. Clinical, biochemical, electrophysiological, and morphological evaluation, including electron microscopy of nerve, muscle, and skin biopsies. *J Neurol,* 1985, 232: 283-294.
43. **Guilbot A, Williams A, Ravise N et al** – A mutation in penaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet,* 2001, 10 :415-421.
44. **Gutierrez A, England JD, Sumner AJ et al** – Unusual electrophysiological findings in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve,* 2000, 23: 182-188.
45. **Hahn AF, Bolton CF, White CM et al** – Genotype/phenotype correlations in X linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann N Y Acad,* 1999, Sci 883: 366-382.
46. **Hai M, Bidichandam SI, Hogan ME, Patel P1** – Competitive binding of triplex- forming oligonucleotides in the two alternate promoters of the PMP22 gene. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev,* 2001, 11: 233-246.
47. **Harding AE** – Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy,* 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1051-1064.
48. **Harding AE** – From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders oi peripheral myelin proteins. *Brain,* 1995, 118: 809-818.
49. **Hirano M, Silvestri G, Blake DM et al** – Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology,* 1994, 44: 72 1-727.
50. **Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A** – Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology,* 2001, 56: 431-435.
51. **Ismailov SM, Fedotov VP, Dadali EL et al** – A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2F) maps to chromosome 7q11-q21. *Eur J Hum Genet,* 2001, 9: 646-650.
52. **Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S et al** – Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nat Genet,* 1997, 17: 190-193.
53. **Jeannet PY, Watts GD, Bird TD, Chance PF** – Craniofacial and cutaneous findings expand the phenotype of hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology,* 2001, 57: 1963-1968.
54. **Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R et al** – N-myc downstream-regulated gene I is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet,* 2000, 67: 47-5 8.
55. **Karim MA, Suzuki K, Fukai K et al** – Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet,* 2002, 108: 16-22.
56. **Kashork CD, Chen KS, Lupski JR. Shaffer LG** – Prenatal diagnosis of Charcot M dist tvne 1A. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 883: 457-459.
57. **Kennerson ML, Thu D, Gardner Ri, Storey E, Merory J, Robertson SP, Nicholson GA** – Dominant intermediate Charcot-Mane-Tooth neuropathy maps to chromosome l9p12-pl3.2. *Am J Hum Genet,* 2001, 69: 883-888.
58. **Kuhlenbaumer G, Meuleman J, Dc Jonghe P et al** – Hereditary Neuralgic Amyotrophy (HNA) is genetically heterogeneous. *J Neurol,* 2001, 248: 861-865.
59. **Kyle RA, Dyck PJ** – Amyloidosis and neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds), *Peripheral neuropathy*, 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1294-1309
60. **Lossos A, Barash V, Soffer D et al** Hereditary branching enzyme dysfunction in adult polyglucosan body disease: a possible metabolic cause in two patients. *Ann Neurol,*– 1991, 30: 655-662.
61. **MacDermot KD, Holmes A, Miners AH** – Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet,* 2001, 38:750-760.
62. **Marks HG, Scavina MT, Kolodny EH, Palmieri M, Childs J** – Krabbe's disease presenting as a peripheral neuropathy. *Muscle Nerve,* 1997, 20: 1024-1028.

63. **Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F** – Charcot-Mane-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology,* 1998, 50: 1397-1401.
64. **Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A** – Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett,* 1990, 276: 75-77.
65. **McEntagart M, Norton N, Williams H et al** – Localization of the gene for distal hereditary motor neuronopathy VII – dHMN-Vll) to chromosome 2q14. *Am J Hum Genet,* 2001, 68: 1270-1276.
66. **Meretoja J** – Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet,* 1973, 4: 173-185.
67. **Mersiyanova I Perepelov AV, Polyakov AV et al** – A new variant of Charcot Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet,* 2000, 67: 37-46.
68. **Meuleman J, Kuhlenbaumer G, Audenaert D et al** – Mutation analysis of 4 candidate genes for hereditary neuralgic amyotrophy (HNA). *Hum Genet,* 108: 390-393.
69. **Meuleman J, Pou-Serradell A, Lofgren A et al** – A novel 3'-splice site mutation in peripheral myelin protein 22 causing hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord,* 2001, 11: 400-403.
70. **Mihalik SJ, Morrell JC, Kim D, Sacksteder KA, Watkins PA, Gould Si** – Identification of PAHX, a Refsum disease gene. *Nat Genet*, 1997, 17: 185-189.
71. **Mouton P, Tardieu S. Gouider R et al** – Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the Ylpll .2 deletion. *Neurology,* 1999, 52: 1440-1446.
72. **Nardin RA, Johns DR** – Mitochondnal dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve,* 2001, 24: 170-191.
73. **Naumann M, Kiefer R, Toyka Ky, Sommer C, Seibel P. Reichmann H** – Mitochondrial dysfunction with myoclonus epilepsy and ragged-red fibers point mutation in nerve, muscle, and adipose tissue of a patient with multiple symmetric lipomatosis. *Muscle Nerve,* 1997, 20: 833-839.
74. **Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P et al** – Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet,* 1996, 4: 25-33.
75. **Nichols WC, Gregg RE, Brewer NB Jr, Benson MD** – A mutation in apolipoprotein A-l in the lowa type of familial amyloidotic polyneuropathy *Genomics*, 1990, 318-323.
76. **Nishino I, Spinazzola A, Hirano M** – Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science,* 1999, 283: 689-692.
77. **Nordmann Y, Puy H, Deybach JC** – The porphyrias. *J Hepatol,* 1999, 30. Suppl 1: 12-16.
78. **Pandolfo M** – Molecular basis of Friedreich ataxia. *Mov Disord,* 2001, 16: 815-821.
79. **Pareyson D, Scaioli V. Berta E, Sghirlanzoni A** – Acoustic nerve in peripheral neuropathy: a BAEP study. *Electromyogr Clin Neurophysiol,* 1995, 35: 359-364.
80. **Pareyson D, Scaioli V. Tarom F et al** – Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome l7p11.2-12 deletion. *Neurology,* 1996, 46: 1133-1137.
81. **Pareyson D, Taroni F** – Deletion of the PMP22 gene and hereditary liability to pressure palsies. *Cuff Opin Neurol,* 1996, 9: 348-3 54.
82. **Pareyson D** – Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve,* 1999, 22: 1498-1509.
83. **Pareyson D, Menichella D, Both S et al** – Heterozygous null mutation in the P0 gene associated with mild Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann N Y Acad Sci,* 1999, 883 :477- 480.
84. **Pareyson D, Taroni F, Botti S et al** – Cranial nerve involvement in CMT disease type I due to early growth response 2 gene mutation. *Neurology,* 2000, 54: 1696-1698.
85. **Pietrini V. Rizzuto N, Vergam C, Zen F, Ferro Milone F** – Neuropathy in Tangier disease: A clinicopathologic study and a review of the literature. *Acta Neurol Scand,* 1985, 72, 495-505.
86. **Plante-Bordeneuve V. Guiochon-Mantel A, Lacroix C, Lapresle J, Said G** – The Roussy-Levy family: from the original description to the gene. *Ann Neurol,* 1999, 46: 770-773.
87. **Plante-Bordeneuve V, Said G** – Transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. *Cuff Opin Neurol,* 2000, 13: 569-573.
88. **Pollock M, Nukada H, Frith RW, Simcock JP, Allpress S** – Peripheral neuropathy in Tangier disease. *Brain,* 1983, 106: 9 11-928.
89. **Pollock M, Nicholson GI, Nukada H, Cameron S, Frankish P** – Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis: Madelung's disease. *Brain,* 1988, 111: 1157-1171.
90. **Puy H, Deybach JC, Lamoril J et al** – Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet,* 1997, 60: 1373- 1383.
91. **Qin G, Takenaka T, Telsch K et al** – Preselective gene therapy for Fabry disease. *Proc Nat Acad Sci,* 2001, 98: 3428-343 3.
92. **Reilly MM** – Genetically determined neuropathies. *J Neurol,* 1998, 245: 6-13.
93. **Rust S, Rosier M, Funke H et al** – Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet,* 1999, 22: 352-355.
94. **Saperstein DS, Amato AA, Barohn Ri** – Clinical and genetic aspects of distal myopathies. *Muscle Nerve,* 2001, 24: 1440-1450.
95. **Saraiva MJM** – Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat,* 2001, 17: 493-503.
96. **Schmalbruch H, Stender S. Boysen G** – Abnormalities in spinal neurons and dorsal root ganglion cells in Tangier disease presenting with a syringomyelia-like syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol,* 1987, 46: 533-543.
97. **Sequeiros J, Saraiva MJM** – Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTR (met3O) mutation in hereditary amyloid neuropathy: type I – Portuguese, Andrade). *Am J Med Genet* 1987, 27: 345-357.
98. **Skjeldal OH, Stokke 0, Refsum S** – Phytanic acid storage disease. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo iF (eds) *Peripheral neuropathy*, 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1149-1168.
99. **Stogbauer F, Young P. Timmerman V. Spoelders P, Bernd Ringeistein E, Van Broeckhoven C, Kurlemann G** – Refinement of the hereditary neuralgic amyotrophy (HNA) locus to chromosome l7q24-q25. *Hum Genet,* 1997, 99:685-687.
100. **Stogbauer F, Young P. Kuhienbaumer G, Dc Jonghe P, Timmerman V** – J Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology,* 2000, 54:546-551.
101. **Street VA, Goldy lD, Golden AS, Tempel BL, Bird TD, Chance PF** – Mapping of Charcot-Marie-Tooth disease type 1C to chromosome l6p identifies a novel locus for demyelinating neuropathies. *Am J Hum Genet,* 2002, 70: 244-250.
102. **Teunissen LL, Notennans NC, Franssen H et al** – Differences between hereditary motor and sensory neuropathy type 2 and chronic idiopathic axonal neuropathy. A clinical and electrophysiological study. *Brain,* 1997, 120: 955-962.
103. **Thadani H, Deacon A, Peters** L – Diagnosis and management of porphyria. BMJ 320: 1647-1651.
104. **Thomas PK** – Other inherited neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy,* 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1194-1218.
105. **Thomas PK, Marques WJr, Davis MB et al** – The phenotypic manifestations of chromosome 17p 11.2 duplication. *Brain,* 1997, 120: 465-478.
106. **Timmerman V, De Jonghe P. Simokovic S et al** – Distal hereditary motor neuropathy type II – distal HMN II): mapping of a locus to chromosome 12q24. *Hum Mol Genet,* 1996, 5: 1065-1069.
107. **Tyson J, Malcolm 5, Thomas PK, Harding AE** – Deletions of chromosome 17p 11.2 in multifocal neuropathies. *Ann Neurol,* 1996, 39: 180-186.
108. **Van Allen MW, Frohlich JA, Davis JR** – Inherited predisposition to generalized amyloidosis: clinical and pathological studies of a family with neuropathy, nephropathy and peptic ulcer. **Neurology,** 1968, 19: 10-25.
109. **Verhoeven K, Villanova M, Rossi A, Malandrini A, De Jonghe P. Timmerman V** – Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 1 0q24. 1-q25. 1. *Am J Hum Genet,* 2001, 69: 889-894.
110. **Wanders RI, Jansen GA, Skjeldal OH** – Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: a review. *J Neuropathol Exp Neurol,* 2001, 60: 1021-1031.
111. **Warner LE, Mancias P, Butler IJ et al** – Mutations in the early growth response 2 – EGR2, gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet,* 1998, 18: 382-3 84.
112. **Watts GD, O'Briant KC, Borreson TE, Windebank AJ, Chance PF** – Evidence for genetic heterogeneity in hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology,* 2001, 56: 675-678.
113. **Whybra C, Kainpmann C, Willers I et al** – Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis,* 2001, 24: 715-724.
114. **Windebank AJ** – Inherited recurrent focal neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo IF (eds) *Peripheral neuropathy,* 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1137-1148.
115. **Windebank AJ** – Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF – eds) *Peripheral neuropathy*, 1993, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1310-1321.
116. **Windebank AJ, Bonkovsky HL** – Porphyric neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo IF (eds) *Peripheral neuropathy,* 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1161-1168.
117. **Yao JK, Herbert PN** – 1993, Lipoprotein deficiency and neuromuscular manifestations In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffm JW, Low PA, Poduslo JF (eds) *Peripheral neuropathy*, 3ed ed. WR Saunders Philadelphia n 1170 1103.
118. **Young P. Suter U** – Disease mechanisms and potential therapeutic strategies in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res Brain Res Rev,* 2001, 36: 213-221.
119. **Zhao C, Takita J, Tanaka Y et al** – Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell,* 2001, 105 587-597.